

T H E S E

présentée à la

FACULTE des SCIENCES - de l'UNIVERSITE de DIJON

pour l'obtention

du GRADE de DOCTEUR de l'UNIVERSITE de DIJON

par

Anthony M E D I C I

Mention : Sciences physiologiques

1ère Thèse : L'ETUDE du POTASSIUM ECHANGEABLE chez le RAT

2ème Thèse : Propositions données par la Faculté

Soutenues le 24 juillet 1967 devant la Commission d'Examen

MM. G. CLEMENT : Président

M. NOIROT : Examineurs

J. TREMOLIERES :

T H E S E

présentée à la

FACULTE des SCIENCES - de l'UNIVERSITE de DIJON

pour l'obtention

du GRADE de DOCTEUR de l'UNIVERSITE de DIJON

par

Anthony M E D I C I

Mention : Sciences physiologiques

1ère Thèse : L'ETUDE du POTASSIUM ECHANGEABLE chez le RAT

2ème Thèse : Propositions données par la Faculté

Soutenues le 24 juillet 1967 devant la Commission d'Examen

MM. G. CLEMENT	:	Président
M. NOIROT	:	Examineurs
J. TREMOLIERES	:	

Ce travail a été effectué au Laboratoire de Nutrition Humaine de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Hôpital BICHAT à PARIS.

Je remercie Mademoiselle le Professeur E. LE BRETON d'avoir bien voulu me présenter à Monsieur le Professeur J. TREMOLIERES, Directeur de ce Laboratoire.

A Monsieur le Professeur J. TREMOLIERES qui a eu la bonté de m'accueillir et de m'autoriser à poursuivre ces recherches sous sa direction éclairée, ce dont je le remercie très vivement.

Monsieur le Professeur G. CLEMENT qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse et m'a toujours montré la plus grande bienveillance. Son enseignement et ses précieux conseils m'ont été d'un grand secours. Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde gratitude.

Je remercie très sincèrement Monsieur le Professeur M. NOIROT qui, malgré toutes ses occupations, a accepté de me faire l'honneur d'être membre du Jury.

A mes parents qui m'ont toujours soutenu, toute ma reconnaissance et mon affection.

A ma femme, sans laquelle ce travail n'aurait jamais été fait, et qui m'a aidé à surmonter tous les obstacles.

A mon Frère, à mes Soeurs.

A mon Beau-Père.

A mes amis.

A la mémoire de mes anciens Professeurs qui m'ont tous aidé dans mes travaux par leurs conseils et leur compréhension. Tous mes remerciements.

Monsieur le Docteur M. APFELBAUM m'a aidé à définir le sujet de cette thèse, et m'a guidé par ses conseils judicieux. Pour ses encouragements et l'élan qu'il a imprimé à mes recherches, je lui dois une grande reconnaissance.

A Monsieur le Docteur L. CARRE pour l'intérêt qu'il a toujours témoigné à mon égard.

Je tiens tout particulièrement à remercier Mademoiselle L. BRIGANT (Dr. Sc.) qui m'a aidé avec tant de gentillesse et d'amitié.

Je n'oublie pas tous les collègues et amis du Laboratoire de Nutrition Humaine et tout spécialement le Laboratoire 21 (Physiologie) ; je les remercie pour l'atmosphère cordiale et sympathique qu'ils ont su créer.

Je remercie également Madame G. BASTIEN qui a accompli l'illustration de cette thèse avec tout son talent.

I N T R O D U C T I O N

C'est l'analyse chimique du "milieu intérieur" qui amena Claude BERNARD puis ACHARD et ses élèves, à isoler un système "lacunaire" chloruré sodique d'un système "cellulaire" phosphaté potassique. L'étude des maladies "à crise" leur avait montré la réalité pathologique de ce schéma. La période aiguë correspondait à une réduction du système cellulaire avec perte de potassium, de phosphate et d'azote et rétention de sodium. La crise se caractérisait par l'élimination de ClNa pendant la maladie (TREMOLIERES, 1961).

Depuis, cette notion fut étendue à tous les organismes animaux. Ainsi, l'existence d'une forte concentration intracellulaire en potassium opposée à la faible concentration du milieu extérieur (ou du milieu intérieur extracellulaire qui le remplace chez les êtres pluricellulaires) constitue une caractéristique générale de la matière vivante.

Les dosages chimiques ne permettent guère d'aller au-delà de cette constatation. Or, depuis les premiers travaux de JOSEPH et coll. en 1939, l'emploi du potassium radio-actif a ouvert de nouvelles voies d'exploration.

Cet emploi du potassium radio-actif comme traceur peut être envisagé sous deux aspects :

1°) La mesure in vivo de la quantité globale de potassium.

Cette mesure permet d'apprécier la masse cellulaire. En effet, la quantité de potassium extracellulaire est de l'ordre de 2 % du K total et peut être soustraite par le calcul ou négligée en première approximation. Dès lors, lorsqu'on a vérifié que le taux du potassium intracellulaire est resté constant dans les circonstances expérimentales utilisées, il est possible de mesurer le compartiment cellulaire en divisant la quantité de potassium cellu-

laire par la concentration intracellulaire de potassium. La récapitulation de nombreux travaux portant sur la mesure de compartiment cellulaire par l'étude de diffusion de potassium radio-actif à l'équilibre isotopique et les résultats que nous avons obtenus constituent la première partie de notre travail.

2°) La vitesse d'échange entre le potassium cellulaire et le potassium extra-cellulaire.

En effet, le maintien de la différence de concentration en potassium est dynamique : il résulte d'un équilibre entre d'une part, la perméabilité de la membrane cellulaire au potassium et la différence entre les concentrations qui provoquent la sortie de K de la cellule, d'autre part, les gradients électriques et les transports actifs liés aux phénomènes métaboliques cellulaires qui font entrer le K dans la cellule. L'étude de la cinétique de diffusion de K^{42} doit permettre la mesure du flux net de potassium entre les compartiments intra et extra-cellulaires à l'échelon de l'organisme entier. Cette cinétique de diffusion rend compte de l'intensité des transports actifs du K dans la cellule ou ce qui revient au mieux, de l'équilibre entre les gradients osmotiques et les gradients électriques. Dans les 2 cas, la cinétique de diffusion du K entre les 2 compartiments rend compte directement de l'activité de la masse cellulaire entendue comme la fréquence des dépolarisations et inversement des activités métaboliques restaurant les gradients initiaux. Ceci dans la mesure où le potentiel de membrane correspond aux différences de concentration du K et où son transport actif correspond à l'activité des oxydations phosphorylantes.

La deuxième partie de notre travail contient la technique de la mesure de l'espace de diffusion de K^{42} chez le rat et la discussion de cette technique.

Le maintien actif de la différence de concentration en potassium constitue une partie importante du métabolisme cellulaire. Le problème posé est de savoir si l'action hormonale et le niveau nutritionnel permettent de modifier cette activité cellulaire. En d'autres termes, le maintien de la concentration en potassium de la cellule se fait-il toujours avec une même vitesse de renouvellement, ou bien est-il susceptible de varier avec les conditions nutritionnelles et endocriniennes ?

*

*

*

Première partie

MESURE du POTASSIUM TOTAL ECHANGEABLE

- CHAPITRE I -

M E T H O D E S de M E S U R E

La mesure du potassium corporel, fait à l'aide d'un isotope radio-actif du potassium, permet d'éviter les dosages chimiques directs des carcasses ; elle permet la répétition des mesures chez le même animal ; elle permet aussi d'utiliser une technique semblable à celle pratiquée chez l'homme et, donc, de comparer les résultats humains avec ceux obtenus par des moyens applicables seulement chez l'animal.

A travers la mesure de potassium échangeable à l'équilibre isotopique, on cherchera en fait surtout à mesurer la masse cellulaire globale.

1°) ANIMAUX.

Nos animaux d'expériences sont des rats albinos Wistar mâles et femelles. Des animaux de chaque lot (de même âge) sont classés par ordre de poids croissant. Nous avons choisi pour chaque série d'expériences des animaux ayant un poids se rapprochant du poids moyen du groupe considéré, écartant ceux dont le poids se trouvait dans le tiers inférieur, ou le tiers supérieur, de la distribution pondérale.

2°) CAGES METABOLIQUES.

Ces animaux étaient placés dans des cages métaboliques en verre. Ces cages étaient auparavant lavées au mélange sulfochro-

mique et rincées plusieurs fois à l'eau distillée afin d'éliminer toute trace de potassium. Il a été vérifié qu'ainsi la dernière eau de rinçage ne contenait plus que des traces indosables de potassium. Sur le plancher des cages étaient placées des grilles d'aluminium destinées à retenir les matières fécales et à laisser seulement passer les urines.

3°) INJECTION du TRACEUR.

Les animaux reçoivent, sans anesthésie, une injection par voie intrapéritonéale d'un ml de solution contenant 1 mg de KCl correspondant approximativement à 25 microcuries de K^{42} . L'injection est faite avec une seringue d'un ml graduée au 100ème et reétalonnée. L'erreur à l'injection ne dépasse pas 1 %.

4°) PRELEVEMENT d'URINE.

Les animaux reçoivent de l'eau ad libitum mais aucune nourriture pendant les 24 h. qui suivent l'injection du produit radio-actif. Après 24 h., les animaux sont enlevés de la cage, les urines sont recueillies dans des fioles jaugées de 50 ml, par l'intermédiaire d'un entonnoir, les fèces sont enlevés avec une pince. Après avoir rincé la grille et la cage à l'eau distillée, 2 fois, on ajuste les volumes des urines à 50 ml.

Pour obtenir les urines de la 25ème heure, on fait uriner le rat dans un tube à collerette par une légère pression sus-pubienne : ces urines sont ajustées à 1 ml avec de l'eau distillée, et s'il y a plus d'1 ml, l'excès en est jeté.

5°) DOSAGE et COMPTAGE.

Un échantillon de la solution étalon de potassium radio-actif qui a été injectée est dilué au millième et la radio-activité présente dans un millilitre est mesurée à la sonde-puits pendant 5 min. On mesure de la même façon la radio-activité d'un ml des urines de 24 h. et des urines de la 25ème heure.

Chaque échantillon est compté 2 fois et on élimine les comptages qui ne correspondent pas à au moins trois fois le mouvement propre de l'appareil.

Les échantillons de la 25ème heure sont ensuite dilués et le potassium dosé par photomètre de flamme.

6°) MODE de CALCUL.

$$\text{Ké 25ème h.} = \frac{\text{Radioactivité injectée} - \text{radioactivité éliminée}}{\text{Activité spécifique d'urine 25ème heure}}$$

Ké = Potassium échangeable

(Nous désignerons par la suite ainsi la mesure de potassium échangeable à la 25ème heure).

$$\text{AS} = \text{Activ. spécif.} = \frac{\text{Radioactiv. présente dans 1 ml d'urine 25 h.}}{\text{Concentr. en potassium dans 1 ml d'ur. 25 h.}}$$

(Nous désignerons l'activité spécifique par l'abréviation AS par la suite).

Radioactivité calculée = (résultats expérimentaux - MP)k

MP = mouvement propre de l'appareil

k = coefficient de temps

a) La radioactivité injectée est calculée à partir de la mesure de l'étalon.

b) La radioactivité éliminée est en fait la radioactivité éliminée par voie urinaire pendant 24 h. : en effet, la radioactivité éliminée par les matières fécales ainsi que celle contenues dans le tractus intestinal ont été négligées, la radioactivité fécale représentant moins de 2 % de la dose injectée

c) Nous avons aussi négligé la radioactivité éliminée dans les urines de la 25ème heure, considérant cette émission comme instantanée à la fin de la 24ème heure. La correction qui consisterait par exemple à attribuer la moitié de cette radioactivité à la période avant cette mesure, compliquerait le calcul inutilement.

7°) VALIDITE de la METHODE et REPRODUCTIBILITE.

a) Les calculs de potassium échangeable à la 25ème heure à partir des urines postulent que l'AS du potassium contenu dans les urines, à ce moment, correspond bien à l'AS de K contenu dans le compartiment cellulaire. Nous avons d'abord vérifié que l'équilibre isotopique était atteint, c'est-à-dire qu'à la 24ème heure l'AS urinaire est indépendante du temps (compte tenu de la décroissance de la radioactivité).

b) Nous avons comparé l'activité spécifique de l'urine, du plasma, du foie et du rein (voir plus bas) ; cette comparaison montre qu'après 24 h. l'AS urinaire est un peu supérieure à l'AS plasmatique (voir tableau). Or, cette différence nous paraît être due à la souillure de K plasmatique par du K des hématies dont l'activité spécifique est bien plus basse. Pour cette raison, nous croyons que l'AS de l'échantillon urinaire peut être acceptée comme représentative de l'AS du potassium cellulaire. En effet, à la 25ème heure, le potassium corporel paraît avoir une AS égale à l'AS urinaire à l'exception du K des hématies et du K de l'os dont l'AS est plus basse (Voir Chap. III).

c) Lorsqu'on répète les mesures sur des animaux en équilibre nutritionnel, à 8 jours d'intervalle, sur des groupes de 4 animaux, les moyennes diffèrent de moins de 5 %. Par contre, les variations de mesure sur un même animal peuvent parfois dépasser 10 %. Pour cette raison, la mesure^{n'} est valable que sur des groupes d'au moins 4 animaux.

d) Il existe des arguments supplémentaires en faveur de l'hypothèse qu'à la 25ème heure l'activité spécifique urinaire est représentative de l'activité spécifique du potassium cellulaire.

L'écart entre l'activité spécifique du potassium urinaire et l'activité spécifique du potassium plasmatique diminue en même temps que diminue l'écart entre l'AS du K total et l'AS du K plasmatique (pour détails, voir tableau VI). Cet argument est très indirect.

Le tableau II présente les valeurs de potassium corporel publiées par divers auteurs et calculées soit à partir de mesures isotopiques d'échantillons urinaires, soit à partir de dosages chimiques dans les carcasses. Leur bonne concordance fournit un argument indirect, certes, mais important (voir discussion bibliographique, chap. III).

Ainsi, la vérification directe de diverses activités spécifiques, l'étude de leur cinétique, la comparaison avec les résultats de dosages chimiques concordent en faveur de la légitimité de l'emploi de l'urine à la 25ème heure pour la mesure de potassium échangeable à l'équilibre isotopique.

*

*

*

- CHAPITRE II -

POTASSIUM ECHANGEABLE du RAT en FONCTION de l'AGE
et du SEXE.

RESULTATS.

Nos résultats, en fonction de l'âge et du sexe, sont présentés dans le tableau I.

Ces mesures ont été faites à l'intérieur d'un même lot expérimental, à l'âge de 3 mois, 6 mois et 11 mois.

La valeur moyenne de $63,4 \pm 1,70$ mEq par kg de poids, trouvée pour les animaux pesant approximativement 200 g (1er groupe du tableau) est proche des valeurs de la littérature (voir tableau II). Trois mois plus tard, pour les animaux pesant 350 g, le potassium échangeable a augmenté (de $11,8 \pm 1,08$ à $20,6 \pm 0,77$ mEq) mais moins que le poids. De la sorte, le potassium échangeable, exprimé en milliéquivalents par kg a diminué, passant de $63,4 \pm 1,70$ à $57,3 \pm 1,95$.

Pour les animaux encore plus vieux, le même phénomène se reproduit ; à 11 mois, le potassium échangeable par unité de poids n'est plus que de $51,5 \pm 3,04$ mEq par kg, ces animaux ayant un potassium échangeable total de $25,3$ mEq/kg $\pm 1,97$ pour un poids de 450 g environ.

Ainsi, le tableau I montre que, mesuré à l'aide du K^{42} , le potassium corporel échangeable du rat normal est compris entre 63,4 et 51,5 mEq/kg, cette valeur diminuant avec l'âge.

En admettant que le potassium échangeable définisse la masse cellulaire, cette diminution montre la réduction, avec l'âge, de la part qu'occupe la masse cellulaire dans le poids corporel.

Rappelons que le même phénomène a déjà été décrit chez l'homme par ANDERSON et LANGHAM en 1959.

- Tableau I -

Potassium échangeable en fonction du poids et du sexe
chez le rat. (Moyennes et écarts-types).

Nombre d'animaux	Poids (en g)	Potassium échangeable (en mEq/rat)	Potassium échangeable (en mEq/kg)
<u>Mâles</u>			
22	194 $\pm$ 4,69	11,8 $\pm$ 1,08	63,4 $\pm$ 1,70
33	355 $\pm$ 4,80	20,6 $\pm$ 0,77	57,3 $\pm$ 1,95
13	455 $\pm$ 8,55	25,3 $\pm$ 1,97	51,5 $\pm$ 3,04
<u>Femelles</u>			
12	259 $\pm$ 10,05	16,2 $\pm$ 0,23	62,6 $\pm$ 1,32

Les femelles de rat ont un Ké/kg de même ordre de grandeur que les mâles. En d'autres termes et en admettant que les concentrations cellulaires en K soient identiques dans les 2 sexes, les femelles de rat ne sont pas plus grasses que les mâles d'âge correspondant. Ceci a déjà été constaté par d'autres techniques, en particulier par WIDDOWSON et Mac CANCE (1956), qui ont obtenu par dosage chimique des carcasses 71 mEq/kg pour des jeunes femelles alors que les mâles d'âge correspondant avaient un Ké de 71,5 mEq/kg et 66 mEq/kg pour des femelles plus âgées contre 67 mEq/kg pour des mâles de même âge.

Rappelons qu'il n'est pas de même de l'espèce humaine, le Ké moyen de sujets normaux est entre 33 et 40 mEq/kg pour les femmes et 38 et 48 mEq/kg pour les hommes (Voir chapitre IV).

*

*

*

- CHAPITRE III -

DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES et LEUR DISCUSSION

Le tableau II présente les valeurs de potassium échangeable déterminées par divers auteurs, soit par dissection isotopique, soit par dosage chimique direct du potassium des carcasses.

TABEAU II.

Les premiers travaux sur animal, utilisant le potassium⁴², ont été publiés par GREENBERG et coll. (1938), par JOSEPH, COHN et GREENBERG (1939) ainsi que par HAHN et coll. (1939). Ils portent sur la distribution du potassium radioactif dans les tissus, et ne contiennent pas les éléments nécessaires au calcul du potassium échangeable à l'équilibre isotopique.

Le premier travail contenant les informations nécessaires à la mesure du potassium échangeable est celui de NOONAN et coll. (1941). Le traceur est injecté par voie sous-cutanée ou intrapéritonéale et les animaux sont sacrifiés à des temps variables (de 30 min. à 18 h. après l'injection). Les auteurs mesurent les concentrations en potassium et en radioactivité de nombreux tissus et organes.

Parmi les 26 animaux utilisés, un seul a été sacrifié à la 18ème heure. Le calcul de NOONAN, fait sur l'AS du plasma, donne 96 mEq/kg, alors que la détermination chimique pour cet animal donne 74,3 mEq/kg et la moyenne des concentrations chimiques est 66,4 mEq/kg.

Si on recalcule le potassium échangeable à partir de l'AS urinaire pour cet animal, on obtient une valeur de 76,9 mEq/kg, c'est-à-dire une valeur plus proche à la fois des dosages chimiques et des chiffres ultérieurement publiés. Nous reviendrons

- Tableau II -

Données de la littérature sur la mesure
du potassium échangeable chez l'animal.

1°) Colonne 5, par utilisation d'isotopes

2°) Colonne 6, par dosage chimique

Auteurs	Années	Espèce	Temps d'équili- bration	Ké * (mEq/kg)	K chimique/ (mEq/kg)
HARRISON	1936	Chien	-	-	57,5
NOONAN	1941	Rat	18 h.	76,9 (96)	66,4
		Lapin	15 h.	43,5 (P)	72,9
FENN	1941	Chat	2 h 7	39,0	77,6
		Grenouille	21 h 5	65,0	52,0
LEVITT	1949	Chien	24 h.	55,8	-
CORSA	1950	Lapin	40 h.	56,1	58,6
SPRAY	1950	Porc	-	-	70,0
AIKAWA	1951	Lapin	24 h.	62,0	-
GREENE	1952	Rat	-	-	59,0
GINSBURG	1954	Rat	7 h.	78,6 (P)	-
WIDDOWSON	1956	Rat	-	-	71,5 (jeunes) 67,0 (vieux)
CHEEK	1956	Rat	-	-	65,4 (220 g)
CIER	1958	Rat	-	-	64,6
ELKINTON	1959	Rat	-	-	65,4
HUTH	1959	Rat	-	-	73,3
TALSO	1960	Rat	24 h.	71,0	72,7
GREEN	1961	Porc	-	60,0	-
LEMLEY- STONE	1961	Rat	18 h.	58,0	-
HAXHE	1963	Chien	24 h.	53,7	-
KIRTON		Agneau	(K ⁴⁰)	55,5	63,8
		Porc	(K ⁴⁰)	50,0	-
				69,5 (100g)	-
NORMAN	1963	Rat	15 h.	71,4 (200g)	-
				69,8 (300g)	-
DEMANET	1964	Rat	15 h.	69,5 (F)	-
Notre travail	1964	Rat	24 h.	63,4 (M) 62,6 (F)	- -

P = plasma - M = mâle - F = femelle

K⁴⁰ = potassium radio-actif naturel - * Ké = Potassium
échangeable

à propos d'autres auteurs sur ce problème. Ce calcul, concernant un seul animal, n'a été fait et cité que pour son intérêt historique.

Le travail de FENN et coll. (1941) fait suite au travail précédent. Pour le lapin, la discordance entre le potassium échangeable et le dosage chimique (43 mEq contre 72,9 mEq) est considérable mais s'explique peut-être par le fait que le temps d'équilibration utilisé n'est que de 15 heures. Pour la valeur concernant le chat, il s'agit bien évidemment d'un temps d'équilibration beaucoup plus court (2 h.) pour apprécier le potassium échangeable total. Pour la grenouille, le potassium échangeable moyen dépasse le potassium chimique de la carcasse, mais n'avons aucune expérience de l'espèce et la valeur est citée pour mémoire.

Les résultats de LEVITT et coll. (1949), obtenus après injection intraveineuse sur 4 chiens, et avec un délai d'équilibration suffisant (24 h.) sont de 55,8 mEq. Cette valeur est à rapprocher des résultats de HARRISON obtenus dès 1936, par dosage chimique, ainsi que des données plus récentes de HAXHE (1963).

Ainsi, les résultats de HARRISON (1936), LEVITT (1949) et HAXHE (1963) donnent, pour le chien, des résultats compris entre 53,7 et 54,5 mEq.

CORSA et coll. (1950) ont comparé, chez le lapin, le potassium corporel obtenu par la mesure de dilution isotopique d'une part, le dosage chimique d'autre part. La détermination du potassium échangeable était faite à partir des urines de la 40ème heure. La comparaison de ces 2 chiffres (58,6 et 56,1 mEq) montre une différence de 2,5 mEq, qui pourrait correspondre au potassium non-échangé en 40 h., tel le potassium osseux par exemple. Cette différence est, de toute façon, inférieure à 5 %.

SPRAY et coll. (1950) ont étudié en utilisant la radioactivité naturelle du K^{40} , chez le porc, le potassium total de la carcasse et ont trouvé 70,0 mEq/kg.

AIKAWA (1951) a déterminé sur 6 lapins le Ké à la 24ème heure après injection intraveineuse, d'après l'activité spécifique urinaire, et donne la valeur de 62 mEq/kg.

Chez le lapin, mis à part les résultats de FEEN, les auteurs cités (CORSA, 1950), AIKAWA (1951) donnent les chiffres compris entre 56 et 62 mEq/kg.

GREENE et coll. (1952), au cours des expériences sur les effets de la néphrectomie subtotal, ont trouvé par mesure chimique dans la carcasse des rats témoins 59,0 mEq de potassium par kg de poids

GINSBURG et coll., 7 heures après l'injection intraveineuse de K^{42} à des rats ont déterminé le Ké à partir du plasma. La valeur moyenne obtenue est de 78,6 mEq/kg. Cette valeur est beaucoup plus élevée que celles données par la plupart des auteurs ayant travaillé sur le rat. Cette différence nous paraît due à l'emploi de l'AS plasmatique, ce qui sera discuté ultérieurement.

WIDDOWSON et coll. (1956) travaillant sur 2 groupes de 6 rats mâles de race Lister, trouvent pour le groupe jeune pesant en moyenne 206 g une valeur de 71,5 mEq/kg, et pour le groupe adulte pesant une moyenne de 315 g, une valeur de 67 mEq/kg.

CIER et coll. ont travaillé sur 12 rats en dosant les liquides extracellulaires par le thiocyanate, et les concentrations sériques en sodium et potassium. La technique utilisée était le dosage sur cendres de sodium et potassium. Pour le potassium la valeur de 64,6 mEq/kg est comparable à nos valeurs, correspondant à des animaux de 4 à 8 mois.

ELKINTON et WIDDOWSON (1959) ont fait une série d'expériences sur des animaux normaux et des animaux dénutris. Ils ont

trouvé pour les témoins 65,4 mEq/kg et 65,5 mEq/kg de poids corporel.

HUTH et ELKINTON (1959) ont dosé le potassium de carcasses sur des rats pesant entre 240 et 375 g. Les auteurs expriment les résultats par kg de poids maigre. La valeur de 73,3 mEq/kg donnée dans le tableau a été recalculée en tenant compte du pourcentage de graisse corporel donné par ailleurs par les auteurs.

TALSO et coll. (1960) ont publié des résultats obtenus par la mesure de Ké, d'une part à partir de l'urine, d'autre part par le dosage direct. La correspondance est excellente : sur 12 animaux, le dosage direct donne 17,6 mEq/animal ($\pm 3,39$), la mesure isotopique $17,2 \pm 3,49$. Les poids des animaux étaient dispersés de 152 à 310 g avec une moyenne de 242 g. Par kg de poids, les valeurs obtenues sont respectivement 71 mEq et 72,7 mEq. Remarquons que ces valeurs sont plus élevées que les nôtres d'environ 10 %.

LEMELY-STONE et coll. (1961) ont pratiqué l'injection du traceur chez le rat par voie intrapéritonéale. Le temps d'équilibration était de 18 h. et les mesures faites à la fois sur le sérum et sur l'urine. Pour le sérum, les auteurs ayant constaté que les petits prélèvements sériques étaient inutilisables car ils étaient souillés par le potassium des hématies (le sang prélevé à la queue du rat contenait de fortes concentrations de potassium dues à l'hémolyse), ont prélevé 5 ml de sang par ponction carotidienne (ce qui nécessitait le sacrifice des animaux).

Remarquons que l'activité spécifique du K urinaire était en moyenne de 20 % plus élevé que celle du potassium plasmatique. Or, le rapport du potassium échangeable, calculé à partir de l'AS plasmatique, sur le potassium corporel obtenu par dosage direct ($\frac{\text{Ké plasmatique} \times 100}{\text{K chimique}}$) donne 110 %, alors que ce même rapport recalculé par nous avec le potassium échangeable obtenu à partir

de l'AS urinaire ($\frac{\text{Ké urinaire} \times 100}{\text{K chimique}}$) donne 93 %. Cette dernière valeur semble bien plus satisfaisante que la valeur calculée par l'AS plasmatique. De plus, les auteurs (après avoir signalé que l'AS urinaire était de 20 % plus élevé que l'AS plasmatique) trouvent, rapportées à l'AS plasmatique, des valeurs d'AS de 122 % pour le coeur, 115 % pour le muscle et 127 % pour le foie.

Le rapport ($\frac{\text{AS urinaire}}{\text{AS plasmat.}}$) est donc de même ordre de grandeur que le rapport ($\frac{\text{AS viscérale}}{\text{AS plasmat.}}$). C'est donc bien l'AS urinaire et non l'AS plasmatique qui semble la plus représentative de l'AS du K corporel (voir aussi NOONAN (1941)).

Ainsi, l'expérience de LEMELY-STONE nous semble fournir un argument expérimental en faveur de l'utilisation de l'AS de l'urine pour la détermination du Ké, les valeurs obtenues à partir de l'AS du plasma, même après sacrifice, étant fausses par excès.

Pour des carcasses d'agneaux, KIRTON et PEARSON (1963) donnent une valeur de 55,5 mEq/kg, déterminée soit par dosage photométrique, soit par la mesure de la radioactivité naturelle (K^{40}) et des valeurs de même ordre de grandeur sur le porc (50,0 mEq/kg). Cette valeur basse est due à un taux de graisse élevé (33,5 %) et peut être rapprochée des valeurs de SPRAY et WIDDOWSON (1950) (70 mEq/kg) calculées sur des carcasses maigres. Ainsi, la concentration en potassium de ces espèces (voir bibliographie de KIRTON et PEARSON) est proche des concentrations chez le rat et chez l'homme, compte tenu des réserves grasses.

Signalons, dans le même travail, l'excellente concordance entre le potassium et les protéines qui fournit un argument direct en faveur de l'utilisation du potassium pour la mesure de la masse maigre.

NORMAN (1963) a mesuré le potassium et le sodium échangeables pour 3 groupes de rats pesant respectivement 100, 200 et 300 g. L'auteur a trouvé 69,5 mEq/kg pour des animaux de 100 g, 71,4 pour des animaux de 200 g et 69,8 pour des animaux de 300 g.

Les résultats ne montrent donc pas de différence d'un groupe à l'autre. Ce fait est en contradiction avec nos résultats (Tableau I). Il est vrai que les moyennes de poids sont de 100 à 300 g alors que nos animaux pesaient de 200 à 450 g.

DEMANET (1964) a mesuré le Ké (et le Naé) chez des rats femelles après injections I.P. de K^{42} et de Na^{24} . Les calculs du Ké sont faits à partir de l'AS urinaire. Pour des animaux pesant de 120 à 250 g, la valeur moyenne obtenue est 69,5 mEq/kg. Cette valeur est plus élevée (de 10 %) que celles que nous avons obtenues pour nos femelles (voir tableau I). Il est vrai que nos animaux étaient plus gros et plus âgés.

De cette revue bibliographique, il est possible de tirer les conclusions suivantes :

1°) les auteurs obtiennent, à partir de l'activité spécifique du potassium urinaire, des résultats concordant d'une part, d'un auteur à l'autre, d'autre part, avec le dosage chimique du potassium ;

2°) pour les rats, les valeurs de la littérature sont comprises entre 58 mEq/kg et 71 mEq/kg. Nos observations établissent que les concentrations du K corporel diminuent avec l'âge ;

3°) pour d'autres mammifères que le rat, les valeurs obtenues par les auteurs sont semblables d'une espèce à l'autre, si l'on tient compte de l'importance des réserves grasses.

*

*

*

- CHAPITRE IV -

POTASSIUM ECHANGEABLE et OBESITE

Le Tableau III reprend d'une part, les données du Tableau I concernant le Ké d'un groupe homogène d'animaux mâles, soumis à une alimentation équilibrée (voir chapitre II) et, d'autre part, le Ké d'animaux de même race et de même âge (Wistar) mais provenant d'un autre groupe expérimental, nourris avec un régime gras.

Ce groupe expérimental ne comprend que les animaux les plus lourds. L'étude n'est donc pas celle des effets du régime gras mais de l'obésité que celui-ci provoque parfois (LEMONNIER, 1965); Le potassium échangeable par kg de poids est, chez les animaux obèses, bien plus bas que chez les animaux témoins (36,4 mEq/kg contre 51,5 mEq/kg). Chez l'animal obèse, la part de la masse cellulaire est donc réduite d'à peu près un tiers.

Nous verrons que cette constatation est classique au cours de l'étude de l'obésité humaine. Plus surprenants sont les résultats de Ké total par individu.

Il est, pour les animaux obèses, de 20,4 mEq contre 25,3 mEq pour les sujets témoins de même âge. Ainsi, non seulement la part de la masse cellulaire dans le poids corporel, mais aussi la masse cellulaire par individu, sont abaissées dans ce type d'obésité.

Nous n'avons pas trouvé dans la littérature des travaux concernant la mesure du potassium chez le rat obèse. Par contre, d'assez nombreux travaux portent sur la mesure du Ké dans l'obésité humaine.

La diminution de la part de la masse cellulaire dans le poids global a été retrouvée par tous les auteurs. AIKAWA (1952) a mesuré le potassium échangeable de 3 femmes obèses. Les

- Tableau III -

K échangeable de rats obèses et de témoins de même âge.
(Moyennes et écarts-types).

Nombre d'animaux	Poids (en g)	Potassium échangeable (en mEq/rat)	Potassium échangeable (en mEq/kg)
<u>Témoins</u>			
13	455 $\pm$ 8,55	25,3 $\pm$ 1,97	51,5 $\pm$ 3,04
<u>Obèses</u>			
9	564 $\pm$ 21,50	20,4 $\pm$ 1,07	36,4 $\pm$ 1,79

résultats obtenus sont 18,8 mEq/kg, 24,8 mEq/kg et 28,4 mEq/kg (rappelons que la technique utilisant le potassium⁴² donne, pour des femmes bien portantes et de morphologie normale, des valeurs comprises entre 35 et 42 mEq/kg. (BCLING, MOORE, LJUNGGREN et autres). L'obèse cité par EDELMAN (1958) avait un Ké de 32,4 mEq/kg (Rappelons que les valeurs normales du Ké mesurées chez l'homme bien portant et de morphologie normale pour le potassium⁴² sont comprises entre 42 et 48 mEq/kg (voir mêmes auteurs)).

LJUNGGREN et coll. (1961), sur un groupe de 7 femmes obèses, comparé à un groupe de 16 témoins, trouvent une valeur moyenne de 27,7 mEq/kg contre 37,3 mEq/kg pour les sujets normaux.

FORBES et al. (1961) ont utilisé la radioactivité naturelle du K⁴⁰. Les résultats obtenus montrent une excellente corrélation entre le degré d'obésité, calculé à partir du K⁴⁰ et l'épaisseur du pli cutané. Les valeurs en mEq/kg ne peuvent être directement comparées aux chiffres antérieurement cités car cette technique donne des chiffres plus élevés que ceux obtenus par la mesure du Ké par l'utilisation du K⁴² (voir les valeurs du sujet normal données par ANDERSON et LANGHAN utilisant la technique du K⁴⁰).

TALSO a relevé, pour 2 femmes obèses, des Ké de 29,3 mEq/kg.

Pour les mesures faites dans notre laboratoire, sur 86 femmes obèses et 30 hommes obèses, on obtient une moyenne de 25,55 mEq/kg pour les femmes et 28,68 ^{mEq/kg} pour les hommes. Les valeurs correspondantes des témoins étaient de 36,50 mEq/kg et 45,83 mEq/kg.

Ainsi, le fait que chez le sujet obèse le Ké mEq/kg soit abaissé est parfaitement connu. Le problème du Ké total dans l'obésité humaine est plus controversé. La plupart des observations colligées dans la littérature donnent des valeurs de Ké qui paraissent normales ou élevées. Le Ké global du sujet masculin d'EDELMAN était de 5,444 mEq pour 168,2 kg. Les 7 obèses de BOLLING et LIPKIND (1963) avaient un Ké moyen de 4,305 mEq. D'autres auteurs ont encore signalé des sujets de poids élevé ayant en même temps un Ké élevé (MOORE, LJUNGGREN). Par contre, l'exis-

tence de masse cellulaire, petite en valeur absolue, c'est-à-dire rapportée à la taille et au poids idéal, calculé à partir de la taille, n'a été signalée que pour certaines obésités féminines (APFELBAUM et TREMOLIERES, 1964).

Donc, dans l'obésité expérimentale du rat, mais seulement dans certains cas d'obésité humaine, un poids élevé peut coexister avec une masse cellulaire petite en valeur absolue.

Cette donnée (si tant est que l'on puisse comparer l'obésité humaine à celle du rat) est à rapprocher du fait que, aussi bien les rats obèses que certains sujets humains obèses, présentent des dépenses basales par unité de surface abaissées, cet abaissement étant lié à la diminution du rapport :

$\frac{\text{masse cellulaire}}{\text{surface}}$ (APFELBAUM, 1965).

La mesure du Ké, au cours de l'étude de l'obésité expérimentale du rat, présente donc le double intérêt :

- 1°) d'apprécier le degré d'obésité réalisé, sans avoir à sacrifier les animaux, ce qui permet de suivre l'évolution de l'obésité ;
- 2°) de fournir une base de référence aux dépenses énergétiques, en particulier aux dépenses énergétiques basales.

*

* *

- CHAPITRE V -

POTASSIUM ECHANGEABLE et DENUTRITION

Le Tableau IV présente les résultats correspondant à 34 animaux dénutris, comparés à des témoins nourris ad libitum.

Il s'agit d'animaux nourris à partir de l'âge de 2 mois (poids moyen 190 g), avec le même régime que les animaux témoins mais en quantités réduites de moitié (voir appendice III, composition du régime et courbes pondérales).

Les valeurs obtenues pour les 38 témoins (environ 60 mEq/kg de poids pour des animaux d'environ 290 g) correspondent bien aux valeurs données d'après une autre série expérimentale (Tableau I). Elles s'inscrivent en effet entre 63,4 mEq/kg pour des animaux de 200 g et 57,3 mEq/kg pour des animaux de 355 g.

Pour des animaux dénutris, la concentration pondérale de Ké (en d'autres termes, la part de la masse cellulaire dans le poids corporel), n'est pas significativement différente des valeurs des témoins de même âge.

Mais, par contre, le potassium échangeable total est de 16,89 mEq chez les témoins mais seulement de 11,01 mEq chez les dénutris, d'où une différence d'environ 1/3.

Ces résultats n'ont pas confirmé l'hypothèse de départ, à savoir, l'obtention d'animaux maigres à masse cellulaire relativement élevée et réserves grasses réduites. La vérification directe par dosage tissulaire a confirmé que, chez de tels animaux, les concentrations en divers constituants sont demeurées constantes (l'animal réalisé est, en plus petit, homothétique à l'animal témoin).

Chez les animaux dénutris, le vieillissement ne diminue pas la part de la masse cellulaire. Après 5 mois de régime res-

- Tableau IV -

Comparaison du Ké des rats témoins et des rats dénutris.

(1) Durée de la dénutrition : 2 mois

(2) Durée de la dénutrition : 7 mois

(3) Réalimentation de 3 mois après
dénutrition de 2 mois

(Moyennes et écarts-types)

Séries	Nombre d'animaux	Poids (en g)	Potassium échangeable (en mEq/rat)	Potassium échangeable (en mEq/kg)
Témoins I	38	288 $\pm$ 6,57	16,89 $\pm$ 0,13	59,58 $\pm$ 1,77
Dénutris I (1)	34	190 $\pm$ 2,49	11,01 $\pm$ 0,18	57,80 $\pm$ 1,14
Témoins II	12	410 $\pm$ 7,24	19,09 $\pm$ 0,24	46,45 $\pm$ 1,61
Dénutris II (2)	16	247 $\pm$ 3,06	14,08 $\pm$ 0,16	57,19 $\pm$ 2,18
Réalimentés (3)	14	298 $\pm$ 8,25	15,60 $\pm$ 0,17	52,26 $\pm$ 1,42

trictif, le Ké/kg/poids est resté constant $57,19 \pm 2,18$ mEq/kg contre $57,80 \pm 1,14$ mEq/kg, 5 mois plus tôt. Pendant la même période, le Ké des animaux témoins passe de 59,58 mEq/kg à 46,45 mEq/kg.

Ainsi, après 2 mois de dénutrition modérée (- 50 %), la part de la masse cellulaire dans le poids corporel est normale pour l'âge, la dénutrition réalisée est harmonieuse. Une certaine différence par rapport aux témoins apparaît 5 mois plus tard, alors que la part cellulaire dans le poids corporel diminue chez les animaux nourris ad libitum, elle demeure constante chez les animaux dénutris.

La réalimentation "ad libitum" d'une autre groupe expérimental (même souche, même protocole) après une dénutrition de 2 mois, provoque une augmentation rapide du poids. La part de la masse cellulaire dans le poids corporel diminue jusqu'aux valeurs normales pour l'âge. Remarquons d'ailleurs que le poids des témoins n'est pas rattrapé et ne le sera pas.

Ainsi (et ceci est vraisemblablement particulier au rat dont la croissance est continue, et au type de dénutrition réalisé), les animaux décrits présentent au cours de la dénutrition :

- 1°) un arrêt de la croissance pondérale ;
- 2°) un équilibre normal masse cellulaire/poids corporel.

Si la restriction alimentaire est prolongée, le rapport masse cellulaire/poids corporel ne diminue pas (alors qu'il diminue chez l'animal normalement nourri).

Si les animaux sont réalimentés ad libitum, une partie du retard pondéral est définitive ; les réserves adipeuses augmentent plus vite que la masse cellulaire et les animaux retrouvent un équilibre masse cellulaire/poids corporel normal pour leur âge.

WIDDOWSON et Mac CANCE (1956) ont mesuré, par une technique différente (dosage direct après sacrifice), l'influence d'une part, de la dénutrition chronique, d'autre part, de la diète hydrique, sur la concentration en K, sur des rats de souche Lister.

Les valeurs de K/kg de poids des animaux témoins étaient respectivement pour les mâles de 315 g, de 67,7 mEq/kg, pour ceux de 206 g, de 72 mEq/kg et un peu plus basses pour les femelles d'âge correspondant. Les résultats des mesures faites sur des animaux dénutris sont exprimés par l'auteur en % des valeurs des témoins : pour le poids corporel, respectivement 84 % et 70 %, et pour le K corporel 82 % et 68 %, pour les 2 groupes d'animaux mâles. Le K corporel diminue sensiblement dans les mêmes proportions que le poids corporel.

HUTH et ELKINGTON (1959) ont réalisé sur des rats Sprague-Dawley, des expériences de diète hydrique. La perte de poids représente 32 % du poids initial. La concentration en potassium demeure approximativement constante (73,3 mEq/kg contre 74,1 mEq/kg, valeurs recalculées à partir des chiffres de potassium par 100 g de masse maigre et des pourcentage de graisse).

ELKINGTON et WIDDOWSON (1959) ont pratiqué sur des rats de souche Lister, une dénutrition quantitative telle que le groupe dénutri perdait approximativement 4 % de son poids initial par semaine. Un groupe expérimental a été sacrifié après 7 semaines, ayant donc perdu à peu près 30 % de son poids initial. En recalculant les teneurs de K par kg de poids (à partir des teneurs de K de la masse maigre et du taux de graisse corporelle), nous avons obtenu pour les animaux dénutris, 65,4 mEq/kg contre 65,5 mEq/kg pour les animaux témoins. Dans ces conditions expérimentales assez éloignées des nôtres, la concentration en potassium est demeurée constante.

Chez le chien, HAXHE (1963) a montré qu'une dénutrition chronique, obtenue par une diminution progressive de la ration

en 9 semaines, telle qu'à partir de la 5ème jusqu'à la 9ème semaine, les animaux ne consommaient qu'un 8ème de la ration initiale, provoque une perte de poids de 28 %. Le potassium échangeable passe de 50,2 mEq/kg chez les animaux avant la dénutrition à 46 mEq/kg après la dénutrition. Ainsi, là encore, et malgré la sévérité des conditions utilisées, la concentration en K varie peu.

Au cours de la réalimentation, HAXHE a observé sur le chien que, alors que le poids corporel revient à une valeur représentant 87,2 % de la valeur initiale, le Ké total n'en représente que 85,6 %. Ainsi, sur le chien de HAXHE, on ne retrouve pas la diminution de concentration en Ké par kg de poids que nous avons signalée au cours de la réalimentation du rat. Les conditions utilisées et l'échelle de temps ne sont pas les mêmes, mais dans les 2 expériences, aussi bien pendant la dénutrition que pendant la réalimentation, les concentrations en potassium sont restées très voisines de celles des témoins.

Donc, nos résultats semblent conformes aux données de la littérature concernant le rat : au cours d'une dénutrition modérée, le potassium global diminue dans les mêmes proportions que le poids corporel, la quantité de Ké par kg de poids ne variant pas. La donnée nouvelle est qu'au cours de la réalimentation, la reprise pondérale porte davantage sur les réserves grasses que sur la masse cellulaire, la valeur de Ké/kg du poids diminue.

Ces données ne sont pas, évidemment, directement transposables à l'homme. Au cours de dénutrition sévère chez celui-ci, le K corporel, et de façon plus générale, la masse cellulaire peut diminuer bien plus que le poids.

Par exemple, MOORE (1956) donne chez 10 hommes amaigris une diminution du poids corporel de 21,5 % et une diminution du Ké de 40 %. Les concentrations en K/kg poids des sujets dénutris d'AIKAWA (1952), d'EDELMAN (1958) et de nombreux autres auteurs

(voir tableau bibliographique dans appendice IV) sont toujours plus basses que les valeurs des sujets témoins.

Ainsi, le rat, au cours de la dénutrition expérimentale présente une diminution de la masse cellulaire proportionnelle à la diminution du poids corporel. Chez l'homme, une dénutrition grave provoque une diminution de la masse cellulaire parfois beaucoup plus importante que la diminution du poids. Ceci serait dû au fait que la majeure partie des compartiments extracellulaires (graisses de réserve mise à part) ne participe pas à la chute pondérale.

Le rat, peut-être à cause de sa croissance continue, maintient, malgré la diminution des graisses de réserve, un rapport normal entre son poids et sa masse cellulaire.

*

*

*

- CHAPITRE VI -

CARENCE VITAMINIQUE

Le Tableau V présente les poids et potassium échangeable d'animaux soumis à des carences vitaminiques de groupe B, comparés aux animaux témoins (voir annexe 5), ainsi que les poids et Ké des vieux animaux après supplémentation vitaminique.

Le groupe des animaux carencés a un poids inférieur de 10 % à celui des animaux témoins mais un potassium échangeable inférieur de 30 %. Le Ké exprimé par kg de poids est bien plus bas que celui des témoins (45,41 mEq/kg contre 59,58 mEq/kg). Après 2 mois d'un tel régime (annexe 5), les animaux sont remis au régime des animaux témoins (voir annexe I).

La croissance pondérale s'accélère (annexe 6).

Le potassium échangeable passe, en 2 mois, de 45,4 mEq/kg à 54,05 mEq/kg.

Si la concentration intracellulaire en potassium n'a pas varié (ce qui n'a pas été vérifié), cela signifierait que la carence vitaminique a induit une forte obésité (diminution de la masse cellulaire dans le poids global) et que celle-ci n'est pas entièrement réversible (ces valeurs ne sont données qu'à titre provisoire et nécessitent des vérifications ultérieures. Il semblerait donc qu'une carence vitaminique provoque chez le rat un ralentissement de croissance de la masse cellulaire plus grand que le ralentissement de la constitution des réserves et des tissus de soutien. Par contre, si cette concentration (K/kg de masse cellulaire) avait varié, il pourrait s'agir soit d'une diminution du pouvoir osmotique, soit d'un remplacement du K par du sodium. (De tels phénomènes ont été décrits dans un domaine en fait bien différent : les dystrophies musculaires par avitaminose E. BLAXTER (1952) trouve 23,0 mEq de K par 100 g

- Tableau V -

Les effets de la carence des vitamines du groupe B
sur le potassium échangeable.

(Moyennes et écarts-types).

Séries	Nombre d'animaux	Poids (en g.)	Potassium échangeable (en mEq/rat)	Potassium échangeable (en mEq/kg)
Témoins	38	288 $\pm$ 6,57	16,89 $\pm$ 0,13	59,58 $\pm$ 1,77
Carences	11	253 $\pm$ 9,83	11,41 $\pm$ 0,18	45,41 $\pm$ 1,72
Réalimentés	24	302 $\pm$ 11,22	16,14 $\pm$ 0,20	54,05 $\pm$ 1,67

de poids sec et 5,4 mEq/100 g de poids sec de Na dans le muscle de tels animaux, contre 40,1 mEq/100 g de poids sec pour les animaux témoins).

Nous n'avons pas trouvé de références portant sur la mesure du potassium corporel ou du potassium échangeable après carence en vitamines du groupe B chez le rat.

CONCLUSION.

Le potassium échangeable doit être calculé à partir de l'activité spécifique urinaire car il est impossible d'obtenir des échantillons plasmatiques qui ne soient pas souillés par du K des hématies. Par ailleurs, une meilleure concordance entre le Ké calculé à partir de l'AS urinaire avec les dosages directs du K corporel total a été observée.

En reprenant la littérature, on constate qu'exprimé par kg de poids, le potassium échangeable des diverses espèces de mammifères (rat, chien, lapin) est compris entre 60 et 70 mEq. Pour certaines espèces, en particulier pour le porc, les valeurs obtenues sont plus basses : cela semble dû à l'importance relative des réserves adipeuses.

Par cette technique, nous avons pu montrer, chez le rat, que la concentration en K, des animaux normalement nourris, diminue progressivement avec l'âge et que cette diminution atteint 20 % en moins d'un an.

Nous avons pu aussi montrer qu'au cours d'obésités expérimentales provoquées par des régimes gras chez le rat, les animaux les plus obèses présentent non seulement une diminution relative du K échangeable, mais aussi une diminution du Ké en valeur absolue : en d'autres termes, la masse cellulaire est plus petite que celle des animaux de même âge, normalement nourris.

Au cours de la dénutrition, provoquée par une diminution de 50 % des ingesta, mais avec une ration qualitativement équilibrée, le K échangeable par kilogramme de poids n'est pas significativement différent de celui des témoins. Aussi, dans de telles conditions de dénutrition, les rats conservent un équilibre normal entre la masse cellulaire et le poids corporel. Cette constatation semble n'être vraie que pour le rat. Elle pourrait être liée au fait que chez le rat la croissance est continue.

Nous avons aussi rapporté (mais il s'agit là, seulement, d'expériences préalables) que la carence en vitamines du groupe B diminue considérablement la concentration en K. Cela pourrait signifier que le développement de la masse cellulaire est plus atteint par un tel régime que l'augmentation du poids corporel.

La traduction du K échangeable en poids de masse cellulaire n'a pas été faite. Elle se heurte en effet à l'objection suivante : la concentration en K de tous les organes est-elle la même et le demeure-t-elle dans les diverses conditions nutritionnelles que nous avons étudiées ? Seule une réponse expérimentale directe à cette question permettrait l'expression des résultats en terme de masse cellulaire.

Deuxième partie

CINETIQUE de DIFFUSION du K^{42}

- CHAPITRE I -

METHODES.

a) Principe.

Il est impossible, sur le rat, d'obtenir une série d'échantillons plasmatiques qui ne soient pas souillés par du potassium provenant soit des tissus, soit des hématies. Nous avons vu dans la première partie qu'à l'équilibre isotopique, l'AS du K urinaire reflétait d'ailleurs mieux l'AS du K tissulaire que l'AS du K plasmatique. La technique utilisée consiste en mesures répétées de l'AS urinaire sur des animaux en diurèse forcée.

Cette technique soulève évidemment de nombreuses objections dont les 2 principales sont, à notre avis :

- 1°) la participation du K rénal à l'excrétion du K urinaire ;
- 2°) d'une façon plus générale, l'inégalité éventuelle entre l'AS du K urinaire et l'AS du K corporel.

Ces 2 problèmes seront discutés au chapitre II.

b) Technique opératoire.

Animaux :

Les animaux utilisés étaient des mâles de souche Wistar soumis au même régime que les animaux présentés dans le chapitre I de la première partie.

Anesthésie :

Ils sont anesthésiés par injection intrapéritonéale d'une solution de Mebutal.

La dose utilisée étant de 30 mg/kg d'animal, une nouvelle injection d'1 dose deux fois plus faible a lieu si besoin.

Préparation de la vessie :

La paroi abdominale est ouverte sur la ligne médiane au-dessus du pubis. La vessie est saisie avec une pince à bord mousse et ouverte sur 2 à 3 mm au niveau du dôme. On introduit par cette incision un cathétère en polyéthylène N° 5 qui a été préalablement percé sur son dernier cm d'une dizaine de petits trous faits à l'aide d'une aiguille chauffée. Par ailleurs, cette extrémité est sectionnée et resoudée au reste du cathétère afin d'obtenir un élargissement (voir dessin). L'orifice de la vessie est ligaturé au-dessus de cet élargissement, puis la paroi refermée. Aussitôt la fermeture du dôme vésical, un petit écoulement d'urine apparaît dans le cathétère. Il a été vérifié que la ligature des uretères n'est pas nécessaire, par le fait que la totalité des urines s'écoule par le cathétère ainsi mis en place.

Une large incision longitudinale est pratiquée sur la partie antéro-latérale de la région cervicale droite. La veine jugulaire est dégagée. On prépare 2 ligatures en fil, on pratique une incision punctiforme et on y introduit une canule à bout olivaire (25/6) dans la direction centripète. L'extrémité distale est liée sur elle-même et l'extrémité proximale est liée sur l'olive de la canule (photo).

Perfusion :

Par la canule ainsi mise en place, on perfuse le liquide isotonique choisi, au rythme de 1,5 ml/h.

Injection du traceur :

Lorsque la préparation fournit un débit urinaire très approximativement égal à celui de la perfusion (ce qui nécessite entre 30 min. et 60 min. d'attente), on injecte par la voie

intraveineuse ainsi préparée 25 microcuries de K^{42} (quantité de $K < 0,1$ mg) sous un volume de 0,25 ml.

Prélèvement des échantillons :

Le cathéter vésical sert à recueillir les urines entre le temps zéro et 10 min. puis par 10 min. jusqu'à 30 minutes, puis toutes les heures jusqu'à la fin de l'expérience.

Dosages, comptages et calculs :

Voir chapitre "Méthodes" de la première partie.

Mesure de l'AS du K du foie, du rein, des hématies et du plasma :

D'autres lots d'animaux (même souche et même régime) préparés de la même façon ont été sacrifiés à des temps différents (1 h., 3 h., 6 h.) par décapitation. Le sang était recueilli dans des tubes coniques refroidis, contenant du citrate de Na et immédiatement centrifugé. Le plasma et les hématies étaient séparés à la pipette et les hématies étaient lavées avec une solution à 9% de NaCl, puis hémolysées par addition d'eau distillée. Simultanément, le foie et le rein étaient prélevés, séchés entre 2 papiers-filtres, pesés et broyés dans une solution à 10 % d'acide trichloracétique. Après centrifugation, le surnageant était prélevé, le culot lavé avec de l'acide trichloracétique à 10 %. Après une nouvelle centrifugation, le deuxième surnageant est joint au premier et le volume ajusté. La détermination de l'AS des différents échantillons était faite comme précédemment.

- CHAPITRE II -

COMPARAISON des CINETIQUES de l'AS du PLASMA, URINES.

Le tableau N° VI présente l'évolution de l'activité spécifique de l'urine, du plasma et des hématies à : 1, 3, 6, et 24 heures. Les mesures 1, 3 et 6 heures ont été effectuées comme nous l'avons exposé dans le chapitre I, 2ème partie. Le groupe des animaux de 24 h. n'était ni anesthésié, ni cathétérisé, l'injection au temps zéro étant faite par voie I.P. (Nous avons vérifié que, pour une durée de 6 heures, les 2 voies d'injection donnaient des résultats semblables). Cette différence de traitement a une raison technique : il est en effet impossible de garder des animaux, anesthésiés et sous perfusion, pendant un temps aussi long.

Les AS urinaire et plasmatique sont différentes entre elles pour chacun des 4 temps auxquels elles ont été mesurées. L'AS urinaire exprimée en % de l'AS plasmatique est de 157 % de la 1ère heure, 134 % de la 3ème heure et 123 % à la 6ème heure. Elle n'est plus que de 110 % à la 24ème heure. Or, nous avons vu, dans le chapitre III de la 1ère partie, que la différence entre les AS plasmatique et urinaire a déjà été remarquée, en particulier par LEMLEY-STONE. Cet auteurs trouvait en effet que l'AS urinaire était de 120 % de l'AS plasmatique à la 18ème h. Il a été vu (Tableau II) que les mesures de Ké faites à partir de l'AS urinaire concordaient mieux avec les résultats de dosages chimiques. A quoi est due la différence entre l'AS urinaire et l'AS plasmatique à la 24ème heure ?

1°) La première hypothèse serait que l'AS urinaire est faussée soit par le temps de transit à travers l'espace mort intratubulaire rénal, soit par les échanges entre le K intratubulaire rénal et le K rénal.

- Tableau VI -

Evolution en fonction du temps des AS du K
du plasma, des urines et des hématies.

I) en % de la dose injectée/mEqK

	1 h.	3 h.	6 h.	24 h.
	n = 16	n = 11	n = 9	n = 11
Poids moyen	316 $\pm$ 4,99	316 $\pm$ 3,67	288 $\pm$ 7,13	348 $\pm$ 5,04
AS du K urinaire	141,5 $\pm$ 8,78	109,8 $\pm$ 7,95	94,0 $\pm$ 4,32	53,5 $\pm$ 2,15
AS du plasma	89,6 $\pm$ 7,47	81,0 $\pm$ 5,96	77,1 $\pm$ 4,64	49,5 $\pm$ 2,62
AS des hématies	13,8 $\pm$ 0,76	16,7 $\pm$ 3,88	29,7 $\pm$ 2,55	38,0 $\pm$ 2,40

II) en % de l'AS du K urinaire à la 24ème heure.

AS	1 h.	3 h.	6 h.	24 h.
Urine	264,5	205,2	175,7	100
Plasma	167,5	151,4	144,1	92,5
Hématies	25,8	31,0	55,4	71,0

Pour une diurèse de l'ordre de grandeur de 1,5 ml/h. (voir graphique 3), l'espace mort intratubulaire ne représenterait qu'une inertie de quelques minutes. Quant au K rénal, dont on sait, en particulier depuis les travaux de GUINNEBAULT, M. (1964) qu'il est en échange permanent avec le potassium intracellulaire, il ne représente que 1 %. Cette quantité de K rénal (100 à 150 microéquivalents) n'est évidemment pas négligeable devant le débit de 100 microéquivalents/heure que fournissait nos animaux, mais GUINNEBAULT a montré, chez le lapin il est vrai, que l'égalisation entre les AS artérielle et urinaire a lieu en 1 à 4 minutes.

Ainsi, il semble que ni le temps de transit dans l'espace mort tubulaire rénal, ni les échanges avec le potassium cellulaire rénal ne sont suffisants pour expliquer, dans les conditions de diurèse forcée et à l'échelle des temps utilisés, la différence entre les AS urinaire et plasmatique.

2°) La deuxième hypothèse est qu'à la 24ème heure l'AS urinaire reflète bien l'AS moyenne du K tissulaire et que c'est l'AS plasmatique qui est fautive par défaut.

Dans cette hypothèse, les échanges avec le K des compartiments qui, aux temps considérés, ne sont pas encore à l'équilibre isotopique, seraient la cause de la différence entre l'AS urinaire et l'AS plasmatique.

Or, à la 24ème heure par exemple, il est démontré que la presque totalité du K tissulaire se trouve à l'équilibre isotopique à l'exception de l'os et surtout des hématies. Ce fait a déjà été montré sur des rats par DEAN (1941) et GINSBURG (1954) (voir tableau VII).

Les données bibliographiques réunies dans le tableau VII comparent les AS des différents compartiments.

Dès 1939, JOSEPH a étudié les AS hépatique et rénale, les résultats sont exprimés en % de la radioactivité injectée, par g de tissu frais. En admettant que les concentrations en K du

- Tableau VII -

Données bibliographiques sur les activités spécifiques
comparées du K de divers organes.

Auteurs	Années	Espèce	Voie d'administr.	Valeur de référence
JOSEPH	1939	Rat	I.P.	Dose injectée
HAHN	1939	Lapin	Sous-cutanée In vitro	AS plasma AS plasma
DEAN	1941	Rat Lapin	I.P. In vitro I.P.	AS plasma AS solution AS plasma
FENN	1941	Homme Lapin Chat	In vitro I.P. I.P.	AS solution AS plasma AS plasma
NOONAN	1941	Rat	Sous-cutanée	AS plasma
CORSA	1950	Homme Lapin	I.V. I.V.	AS urinaire AS urinaire
D'SILVA	1951	Rat	I.P.	AS plasma
WALKER	1952	Lapin	I.V	AS plasma
GINSBURG	1954	Rat	I.V	AS plasma
BLACK	1954	Lapin	I.V.	Dose injectée
EMERY	1955	Lapin	I.V.	Dose injectée
NORMAN	1963	Rat	I.P.	AS plasma AS urinaire

(Voir suite tableau VII_a)

- Tableau VII_a -

Aut. ur	Temps	AS foie en % valeur référ.	AS rein en % valeur référ.	AS hématies en % valeur référence
JOSEPH	1 heure	4	1	
HAHN	24 h 5 30 min.	141 -	162 -	- 9
DEAN	18 heures 9 " 14 "	- - -	- - -	79 16 58
FENN	10 heures 1 " 4 " 24 " 1 "	- 113 85 106 110	- 139 69 107 125	15 65*
NOONAN	18 heures	100	112	79
CORSA	40 heures 22 à 44 h.	- 98	- 93	69 -
D'SILVA	6 heures 24 " 48 "	85 105 92	96 87 91	- - -
WALKER	2 min.	14	127	-
GINSBURG	25 min. 100 min. 7 heures	- 100 -	100 - -	- - 37
BLACK	2 min. 30 min.	- -	20 2	AS os %
EMERY	2 min. 30 min.	1,1 % mEq 2,5 % mEq	11,7 % mEq 3,6 % mEq	
NORMAN	15 min. 15 min.	- -	- -	87 71

* La forte AS du K des hématies du chat est peut-être liée à la concentration très faible en K.

- Tableau VII^b -

AUTEUR	Année	Espèce	Voie d'admi- nistra- tion	Valeur de réfé- rence	Temps	AS uri- naire % val. réf.	AS suc pancré- atique % val. réf.	AS bile % val. réf.
EMOLIERES	1963	Homme	I.V.	AS plasma	10' 20' 100'	300 - 130	310 - 130	180 140

Ainsi, il apparait que l'activité spécifique urinaire représente
 mieux, même pour les temps brefs, l'AS du K du suc pancréatique et
 la bile que l'AS plasmatique.

foie et du rein aient été comparables, l'AS hépatique, après 1 heure, est donc 4 fois plus élevée que l'AS rénale. Sur les courbes publiées par l'auteur, on voit qu'après 2 heures, elle demeure plus élevée : cela ne concorde pas avec nos résultats. Ce travail a été rappelé pour son intérêt historique.

HAHN et EVERY (1939) donnent, après 24 heures, des AS hépatique et rénale très proches l'une de l'autre. C'est à ces auteurs qu'on doit aussi la première mention de la lenteur avec laquelle l'AS du K des hématies s'approche de celle du plasma.

C'est à DEAN (1941) qu'on doit les premières études systématiques du renouvellement du K hématique.

In vivo, chez le lapin, l'AS des hématies, après 24 heures, ne représente que 68 % de l'AS plasmatique. Chez le rat, après 18 heures, elle représente 79 % de l'AS plasmatique : cette valeur est à rapprocher des 77 % que nous avons trouvé à la 24ème heure.

FENN (1941) a trouvé, chez le lapin, que l'AS hépatique était, à 1 heure, plus basse que celle du rein, à 4 heures plus élevée et identique à celle du rein à la 24ème heure. Signalons, dans le même travail, une AS relative très élevée du K hématique chez le chat, espèce dans laquelle le taux de K hématique est très bas.

NOONAN (1941) trouve, pour le rat, à la 18ème heure, une AS hépatique égale à celle du plasma et inférieure de 10 % à celle du rein. Pour les hématies, l'AS en % de l'AS plasmatique est de 79 % (voir les résultats de DEAN et les nôtres).

CORSA (1950) trouve, chez le lapin, une AS rénale plus basse que l'AS urinaire (93 %). Pour l'homme, l'AS des hématies n'est que de 69 % de celle de l'urine à la 40ème heure.

D'SILVA (1951) montre, chez le rat, qu'à la 24ème heure, l'AS du foie est plus élevée que celle du rein de 20 % et que les 2 AS ne s'égalisent qu'à la 48ème heure.

WALKER (1952) a mis en évidence, chez le lapin, l'extrême rapidité de la captation du K^{42} par le rein : 2 min. après l'injection, l'AS rénale représente 127 % de l'AS plasmatique (voir discussion sur le rôle des hématies pour l'AS plasmatique).

GINSBURG (1954) trouve, pour les hématies du rat, après 7 heures, une AS qui est égale à 37 % de l'AS plasmatique (39 % à 6 h. pour nos expériences, voir tableau VI).

BLACK (1955) montre que, chez le lapin, 2 min. après l'injection du traceur, les reins contiennent 10 % de la dose injectée et seulement 2 % 30 min. après. Etant donné que le K rénal représente 1 à 2 % du K corporel global, il semble que, dès la 30ème min., son activité spécifique soit proche de l'AS moyenne du corps (voir APFELBAUM et MEDICI, 1966).

NORMAN (1963) trouve que, chez le rat, l'AS du K osseux ne présente, après 15 h., que 71 % de l'AS urinaire et 87 % de l'AS plasmatique (l'écart entre les 2 AS, urinaire et plasmatique, étant d'à peu près 20 % à la 15ème heure).

Ainsi, les résultats obtenus par divers auteurs et nos propres résultats concordent sur les points suivants :

- 1) Le K des hématies s'échange très lentement ;
- 2) le K rénal s'échange très vite ;
- 3) l'AS du K urinaire reflète mieux l'AS du K tissulaire que l'AS du K plasmatique.

Le graphique N° 1 montre que la différence entre l'AS plasmatique et l'AS urinaire au temps considérés, est d'autant plus petite que la différence entre l'AS plasmatique et l'AS des hématies diminue.

En admettant les échanges constants entre les compartiments hématique et plasmatique et en prenant comme hématocrite moyen 42 %, la quantité de K contenue dans les hématies est sensiblement 20 fois plus élevée que celle du compartiment extracellulaire global. En effet, pour les hématies, il y a par ml de sang :

$$\frac{100 \text{ microéquivalents} \times 42}{100} = \text{soit } 42 \text{ microéquivalents}$$

et pour le plasma :

$$\frac{4 \text{ microéquivalents} \times 58}{100} = 2,32 \text{ microéquivalents}$$

Or, le renouvellement du K hépatique semble se faire avec une vitesse approximative de 2,5 %/heure (voir graph. 1) soit environ 1 microéquivalent/h./ml de sang, quantité importante devant 0,2 microéquivalents de potassium plasmatique que contient au total 1 ml de sang.

Il s'agit là d'arguments indirects. Nous avons voulu vérifier directement l'hypothèse que l'AS du K urinaire reflète mieux que l'AS du K plasmatique, l'AS du K tissulaire.

Le tableau VIII présente les AS des urine-plasma-hépatie-foie et rein d'animaux sacrifiés à la 3ème heure (voir technique).

L'AS urinaire n'est pas significativement différent de l'AS rénale. Elle est, par contre, bien plus élevée (40 %) que l'AS du plasma. Surtout l'AS du foie est significativement plus élevée que l'AS plasmatique. Le fait que son activité spécifique soit plus élevée que celle du plasma est un important argument en faveur de l'hypothèse que l'AS plasmatique ne reflète pas l'AS tissulaire, que cela soit dû aux importants échanges plasma-hématies ou que cela soit dû à la souillure expérimentale ?

Il est vrai que l'AS urinaire ne reflète pas, elle non plus, l'AS hépatique. En fait, l'AS urinaire reflète l'AS rénale et, par son intermédiaire et avec un certain décalage, l'AS plasmatique. Ainsi, le rein constitue une chambre de mélange contenant 1 à 2 % de potassium corporel et dont la demi-vie biologique est de quelques minutes. Ce temps est bref par rapport à l'échelle des temps que nous avons étudiés. Cette chambre de mélange entreposée entre le compartiment corporel et l'échantillon dosé, introduit certainement une déformation de la

- Tableau VII_I-

Activité spécifique comparée du potassium des
différents compartiments 3 heures après
l'injection en ‰ de la dose injectée
par mEq de potassium.

Nombre de rats	6
Poids moyen des rats	449 g $\pm$ 14,14
<u>A.S.</u>	
Urine	103,6 $\pm$ 1,93
Plasma	66,5 $\pm$ 0,49
Hématies	16,2 $\pm$ 0,84
Foie	80,0 $\pm$ 3,94
Rein	105,0 $\pm$ 6,57

courbe, déformation limitée par la petitesse du compartiment et sa grande vitesse de renouvellement.

Le graphique ci schématise ce qui précède.

Chaque compartiment échangeant son K avec le compartiment central à sa vitesse propre, l'estimation même de l'évolution de l'activité spécifique du K en fonction du temps, de l'ensemble du corps fait appel à un compartiment "unique-équivalent" inexistant. Le compartiment central (plasmatique) à partir duquel il serait logique de faire les mesures est très petit, et il est en contact intérieur avec un très gros compartiment (hématique) à renouvellement lent. L'interposition entre le compartiment plasmatique et le matériel sur lequel on pratique les mesures (urine) d'un petit compartiment rénal à renouvellement rapide, sépare commodément le plasma des hématies et constitue un moindre mal.

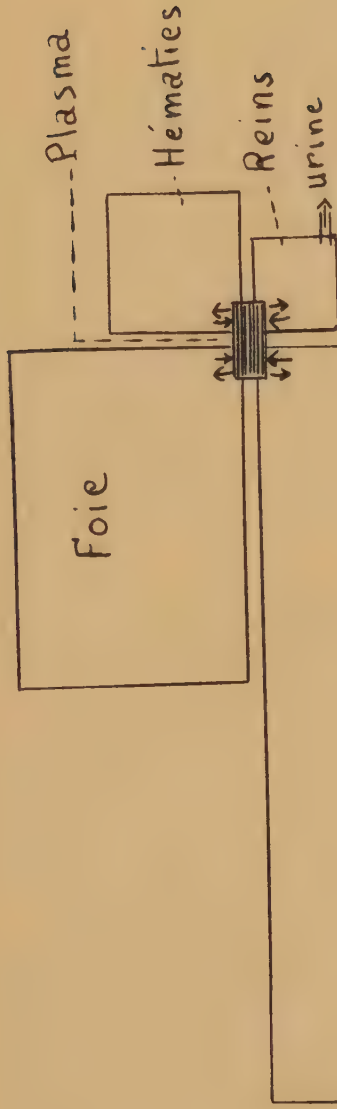
Nous montrerons dans les chapitres suivants que les différentes manières de provoquer la diurèse nécessaire, perturbent peu les résultats.

*

*

*

un rat de 300 g.



Quantités approximatives de K
dans les différents compartiments

- plasma	40	μEq.
- reins	120	"
- hématies	350	"
- foie	900	"
- autres	compartiments 10.000"	

(graphique 1)

Autres compartiments

- CHAPITRE III -

CINETIQUE de l'ACTIVITE SPECIFIQUE URINAIRE
selon la NATURE de la PERFUSION UTILISEE.

Nous avons utilisé trois types de perfusions différentes :

- une solution de sérum glucosé à 50 g pour 1.000 ;
- une solution de mannitol à 50 g pour 1.000 ;
- une solution de chlorure de sodium à 9 g pour 1.000.

Le but de l'emploi de ces différentes solutions était de vérifier si, la nature de la diurèse variant, les courbes de cinétique de diffusion de K^{42} varient elles aussi. En d'autres termes, étant donné l'interposition du rein, les moyens utilisés pour obtenir la diurèse introduisent-ils une déformation de la courbe ?

Le graphique 2 représente les quantités d'urine éliminées au cours de perfusion de mannitol ou de sérum physiologique. La diurèse au mannitol est régulière et la mortalité faible. Par contre, la perfusion de sérum physiologique provoque une diurèse d'abord faible, puis importante, puis faible à nouveau, cette dernière période s'accompagnant d'une forte mortalité : après 6 h. ne survivent que trois animaux sur neuf.

Le graphique 3 représente les éliminations urinaires de potassium des rats des mêmes groupes expérimentaux. Les quantités de potassium éliminées diffèrent, ainsi que l'allure de la courbe d'élimination. Avec le sérum physiologique, l'ascension est beaucoup plus rapide. Au total, et à la 6ème heure, le K éliminé est de 424 microéquivalents pour le sérum physiologique et 316 microéquivalents pour le mannitol, soit respectivement 2,8 % et 2,0 % du K corporel. Les résultats des 2 heures suivantes, qui

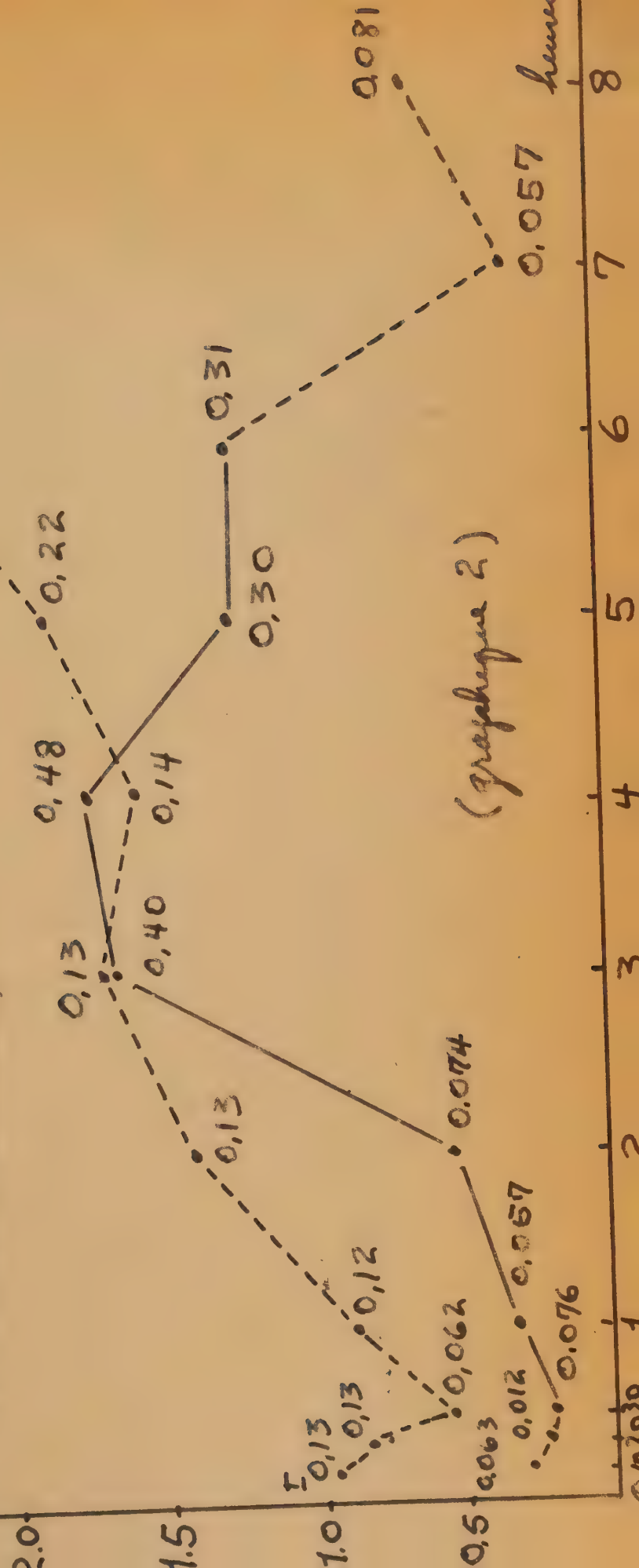
Quantité d'urine éliminée sous l'influence d'une diuine, forcée chez le rat

Q.E.
en ml.

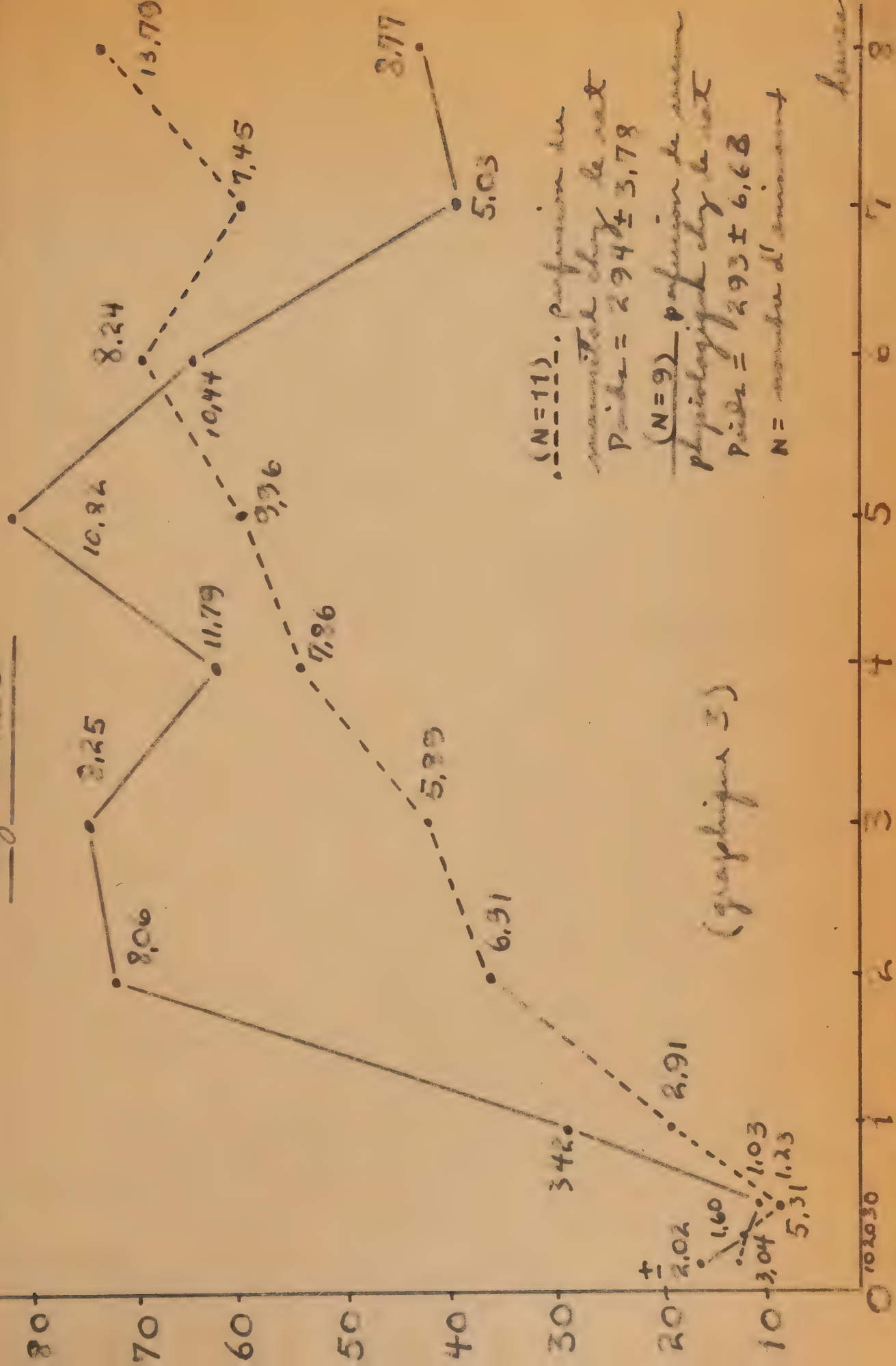
(N=9) perfusion de
serum physiologique
Poids = $293 \pm 6,63$

(N=11) perfusion de
manititol
Poids = $294 \pm 3,78$

N = nombre d'animaux



chez le rat



(N=11) -- profusion de
mammites chez le rat
 $P_{\text{m}} = 294 \pm 3.78$

(N=9) -- profusion de mammites
physiologiques chez le rat
 $P_{\text{m}} = 293 \pm 6.68$

N = nombre d'individus

(graphique 3)

heures

portent sur un nombre d'animaux plus restreint, ne changent pas.

Le graphique 4 représente les éliminations urinaires de radioactivité en % de la dose injectée. La quantité de radioactivité éliminée est plus forte pour les animaux perfusés avec la solution chlorurée sodique, ce qui bien évidemment lié à la quantité de K éliminée (6,32 % de la dose injectée pour la perfusion NaCl, 4,48 % pour la perfusion mannitol).

Ainsi, les mécanismes de diurèse, les quantités d'urine, de K et de radioactivité éliminées varient d'un groupe expérimental à l'autre. Pourtant, l'évolution des AS est très semblable.

Le graphique 5 présente les moyennes des évolutions des AS pour chacun des 3 groupes. Les AS sont représentées pour chaque temps, en divisant la quantité de radioactivité injectée par l'AS urinaire de la période correspondante. Ce mode d'expression a donc la dimension d'un espace de diffusion pour un temps donné. En fait, pour ces calculs, nous n'avons pas tenu compte de la radioactivité éliminée entre le temps zéro et le temps correspondant : la correction aurait été minime (1 % par exemple à la 2ème heure pour les animaux au mannitol), et peu différente d'un groupe à l'autre. Surtout le but de cette représentation est de préciser l'évolution de l'AS sans préjuger si celle-ci correspond à une quantité réelle de K échangeable.

Sur le graphique 5 est rappelé le nombre d'animaux correspondant : jusqu'à 6 h (inclus) les 50 animaux participent à la représentation graphique. Après la 6ème heure, en partie à cause de la mortalité, en partie à cause des incidents techniques, le nombre d'animaux diminue considérablement. Pour cette raison, les résultats après la 6ème heure sont plus aléatoires.

De même, les valeurs données pour 10, 20 et 30 minutes ne sont pas directement utilisables pour l'exploration du K échangeable.

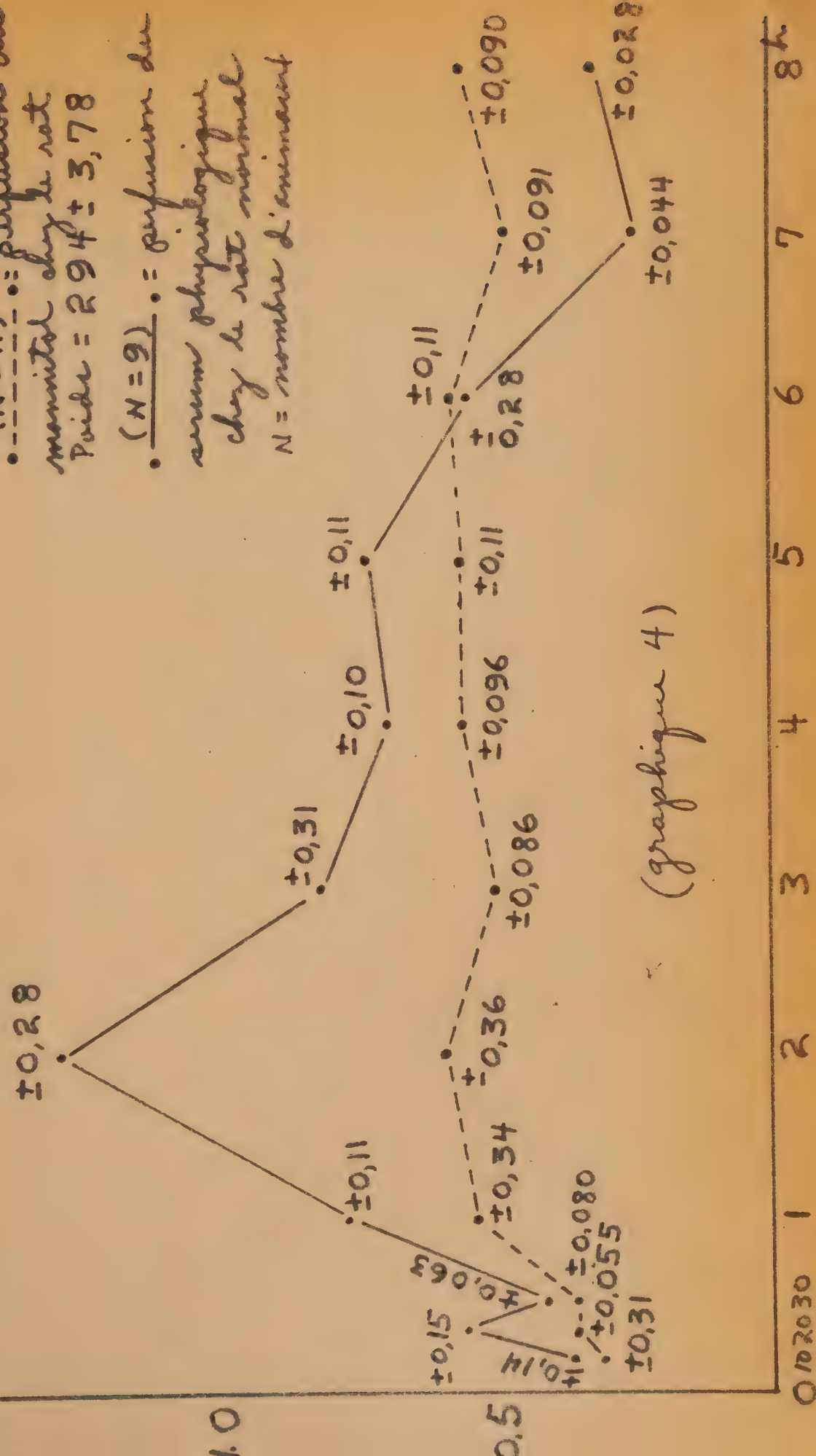
Ra.E.

(m%)

dose injectée chez le rat

• --- (N=11) • = perfusion du
 manitol chez le rat
 Poids = $294 \pm 3,78$

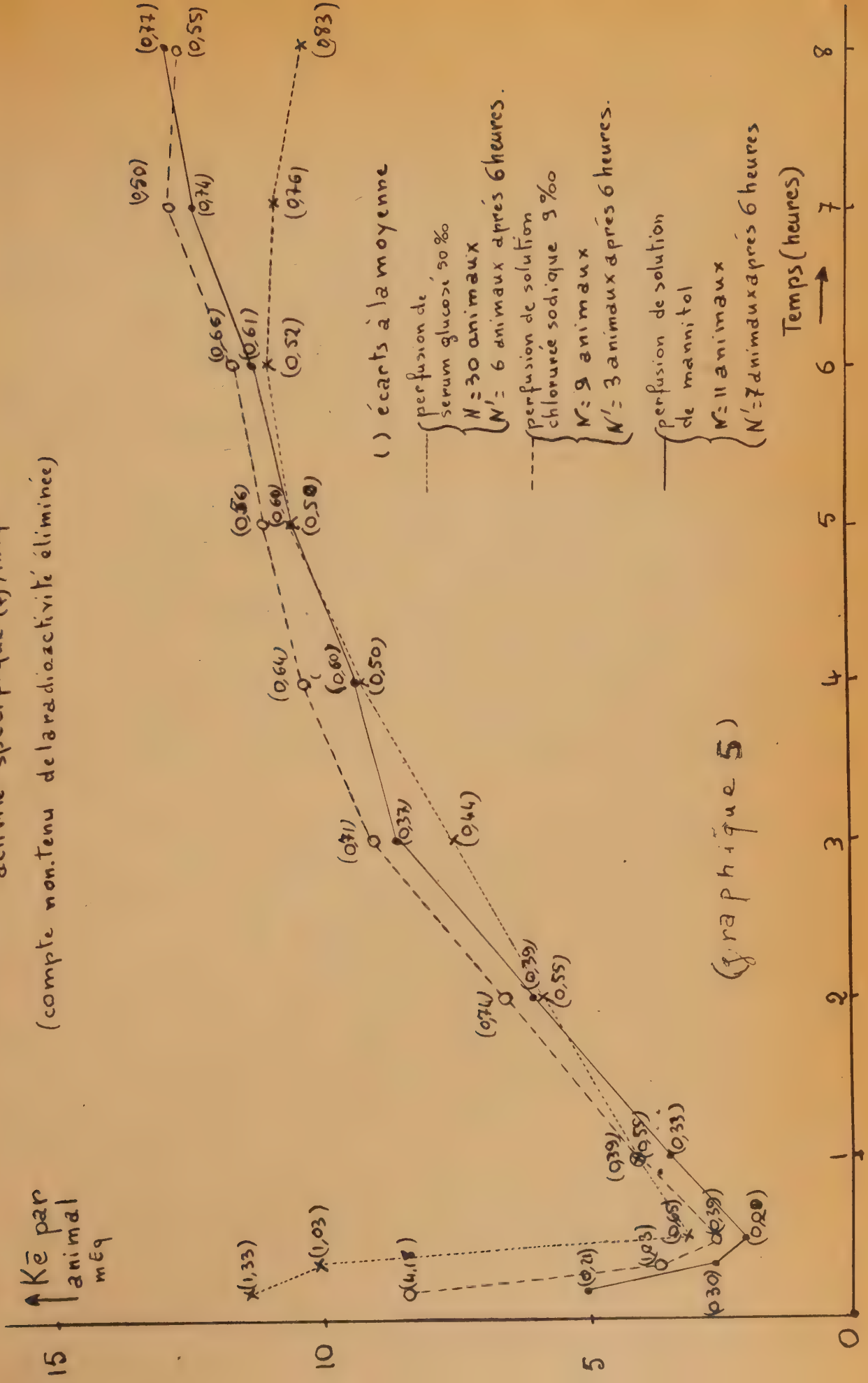
• — (N=9) • = perfusion du
 serum physiologique
 chez le rat normal
 N = nombre d'animant



(graphique 4)

$K_e \text{ mEq (t)} = \frac{\text{radioactivité injectée}}{\text{activité spécifique (t) / mEq.}}$

(compte non tenu de la radioactivité éliminée)



1) La diurèse est très variable pour des temps aussi brefs, le nombre d'échantillons est faible, et les faibles volumes d'urine recueillis ne permettent pas de considérer l'espace mort intracellulaire rénal comme négligeable.

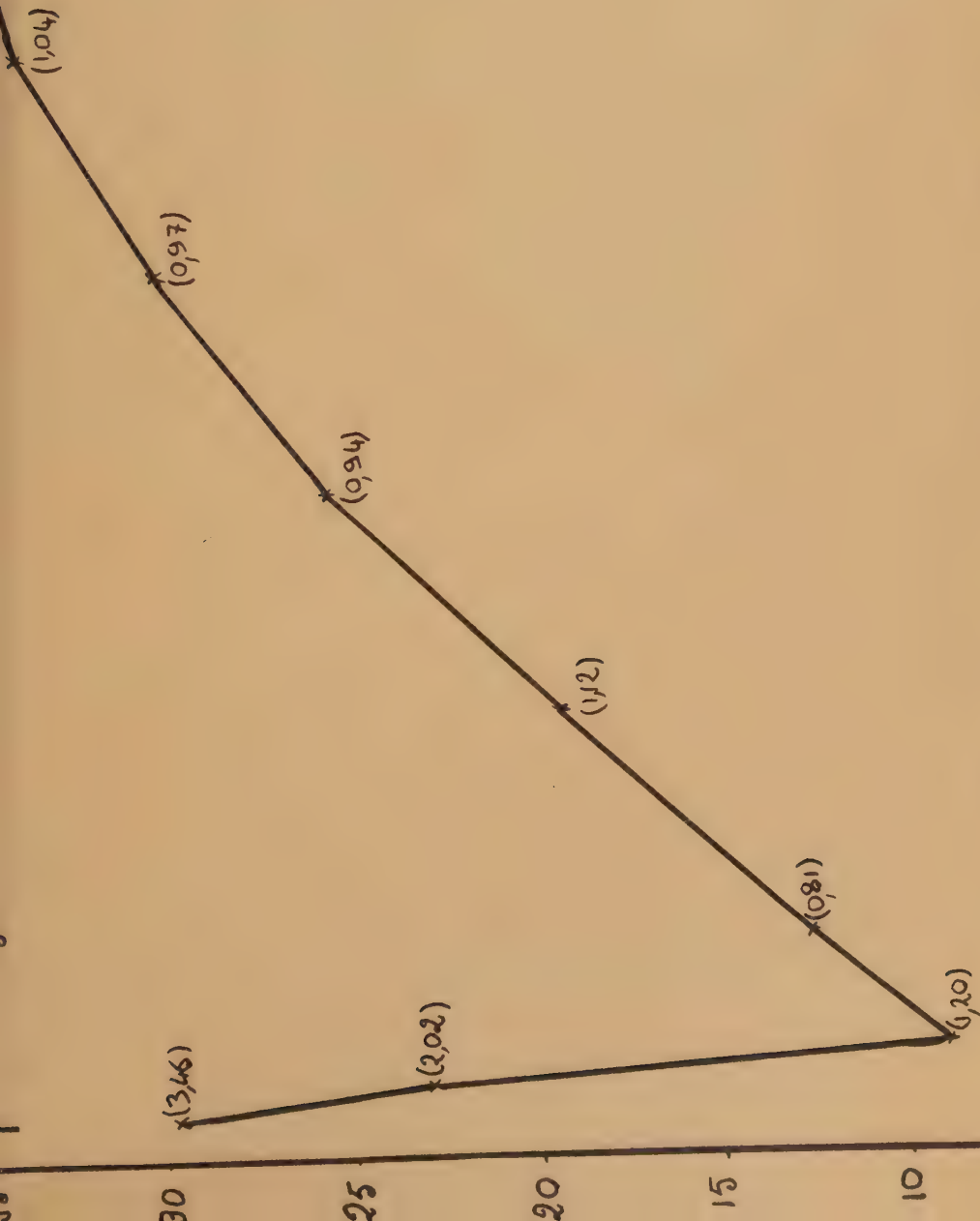
2) Les temps utilisés sont trop courts pour qu'on puisse admettre comme négligeable le temps d'échange du K rénal (BLACK-EMERY (1955), GUINNEBAULT (1964) et d'autres).

Le graphique 6 présente les résultats obtenus, tous groupes confondus, par Kg de poids. Sachant, par ailleurs, que pour les animaux pesant en moyenne 300 g, le Ké mesuré dans d'autres conditions (voir 1ère partie) aurait été de 58 mEq/kg, la valeur de 36 mEq/kg à la 6ème heure représente 60 % du Ké global.

Donc, pour les temps très brefs, les résultats obtenus peuvent être comparés d'un groupe expérimental à l'autre, mais ne sont certainement pas adéquants à la mesure d'une cinétique de diffusion.

Le graphique 7 représente la vitesse d'accroissement de l'espace de diffusion en fonction du temps. Il a été obtenu en soustrayant de la valeur correspondante à chaque point (à partir du point 30 min.) la valeur correspondant à l'heure précédente. Pour la différence entre les points 30 et 60 min., la valeur obtenue a été multipliée par 2 afin d'obtenir pour tous les points une augmentation de la vitesse (soit une accélération) pour 1 heure. La dimension de la grandeur représentée est donc une vitesse, en fonction du temps, la pente de la courbe est donc une accélération.

Le fait que la courbe d'accélération ainsi obtenue soit approximativement rectiligne, constituerait un argument en fa-



$N = 50$ animaux

() = écarts à la moyenne

$N' = 16$ animaux après 6 heures.

(graphique 6)

Cinétique de diffusion du ^{42}K chez le rat normal.

$$\text{Ké mEq / Kg (t)} = \frac{\text{Radioactivité injectée} \times 1000}{\text{Activité spécifique / mEq (t)} \times \text{poids g.}}$$

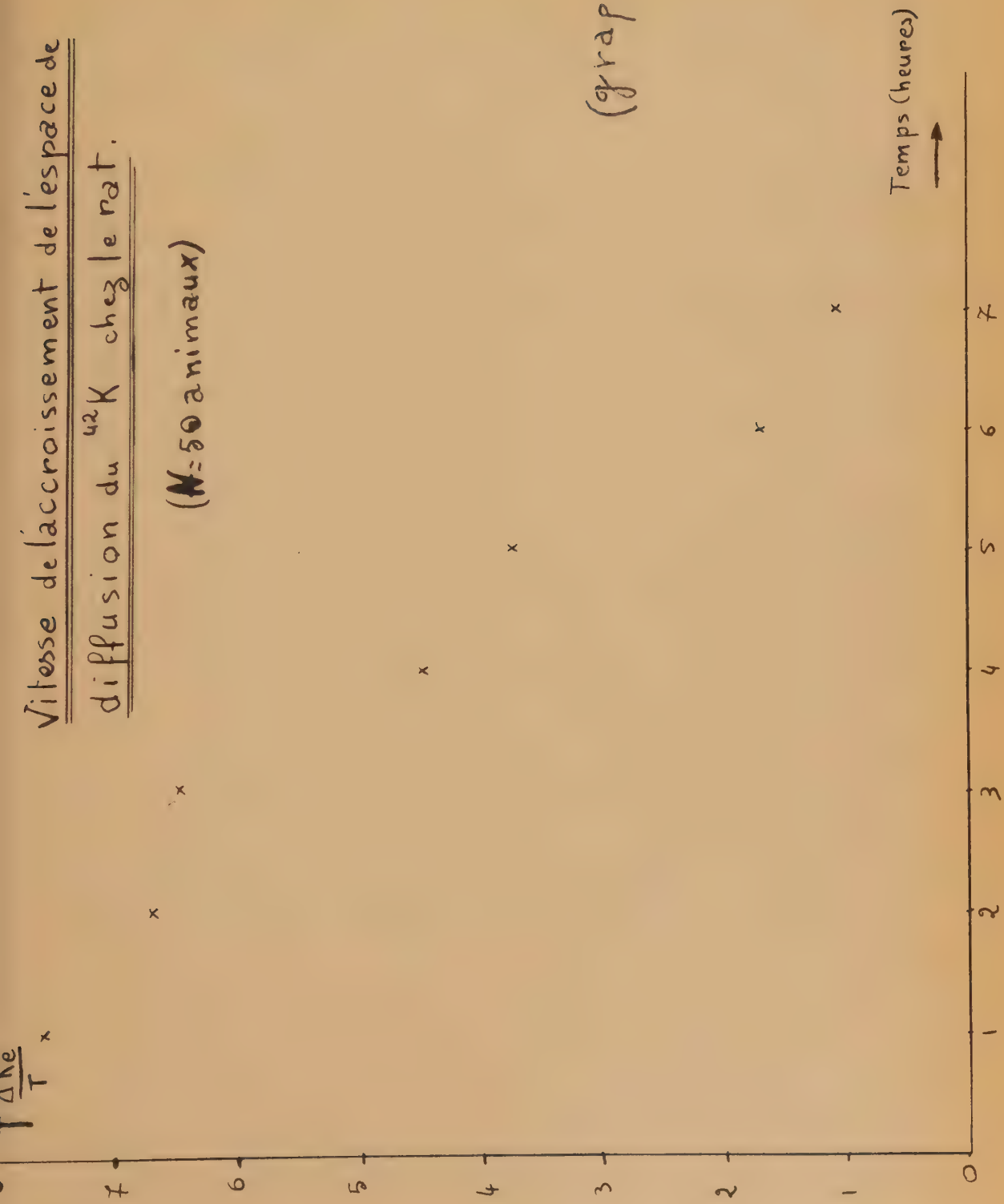
(compte non tenu de la radioactivité éliminée).

Temps
→
heures

$$\frac{\Delta n_e}{T}$$

Vitesse de l'accroissement de l'espace de
diffusion du ^{42}K chez le rat.

(N=50 animaux)



(graphique 7)

veur de la non homogénéité des compartiments dans lesquels pénétre le traceur, mais étant donné les hypothèses utilisées pour exprimer les valeurs expérimentales d'AS sous la forme d'un espace de diffusion, il nous a paru non légitime de poursuivre le développement mathématique des résultats obtenus (voir SALOMON, 1949).

En conclusion, quelle que soit la nature de la diurèse provoquée, pourvu que celle-ci soit suffisamment importante, il est possible d'obtenir chez le rat, à partir de l'urine, une représentation reproductible de la diffusion du potassium radioactif. Lorsqu'on exprime l'AS sous la forme de l'espace de diffusion, l'évolution de cet espace en fonction du temps, aboutit à la 6ème heure, à l'espace représentant 60 % de l'espace mesuré par une autre technique à l'équilibre isotopique, c'est-à-dire à la 24ème heure.

L'expression de l'accélération (accroissement des vitesses en fonction du temps) fournit approximativement une droite. Cela signifierait, dans le cadre des hypothèses utilisées et compte tenu de la technique indirecte employée, qu'il existe des chemins partiellement non réversibles pour le K^{42} ou, en d'autres termes, que les compartiments concernés ne sont pas instantanément homogènes. Quoiqu'il en soit, la possibilité d'obtenir des courbes régulières et reproductibles de la cinétique de diffusion du traceur permet d'aborder les problèmes de l'influence éventuelle des facteurs hormonaux et nutritionnels sur la vitesse de renouvellement de K cellulaire et ceci in vivo.

*

*

*

- CHAPITRE IV -

INFLUENCE de la SURCHARGE en K
sur la CINETIQUE de DIFFUSION du K^{42} .

Nous avons vu au chapitre précédent que la courbe de Diffusion du K^{42} était indépendante de la nature de la diurèse provoquée.

Or, les trois types d'expérience exposés étaient caractérisés par l'absence d'apport en K, les éliminations de potassium venant en réduction du contenu potassique de l'organisme.

Afin de vérifier si les ingesta influencent cette courbe, nous avons pratiqué au cours d'une perfusion faite comme pour les expériences précédentes (voir chapitre des méthodes), une injection intraveineuse d'un ml d'une solution de KCl à 10 %, ce qui correspond à 1.324 μ Eq de K.

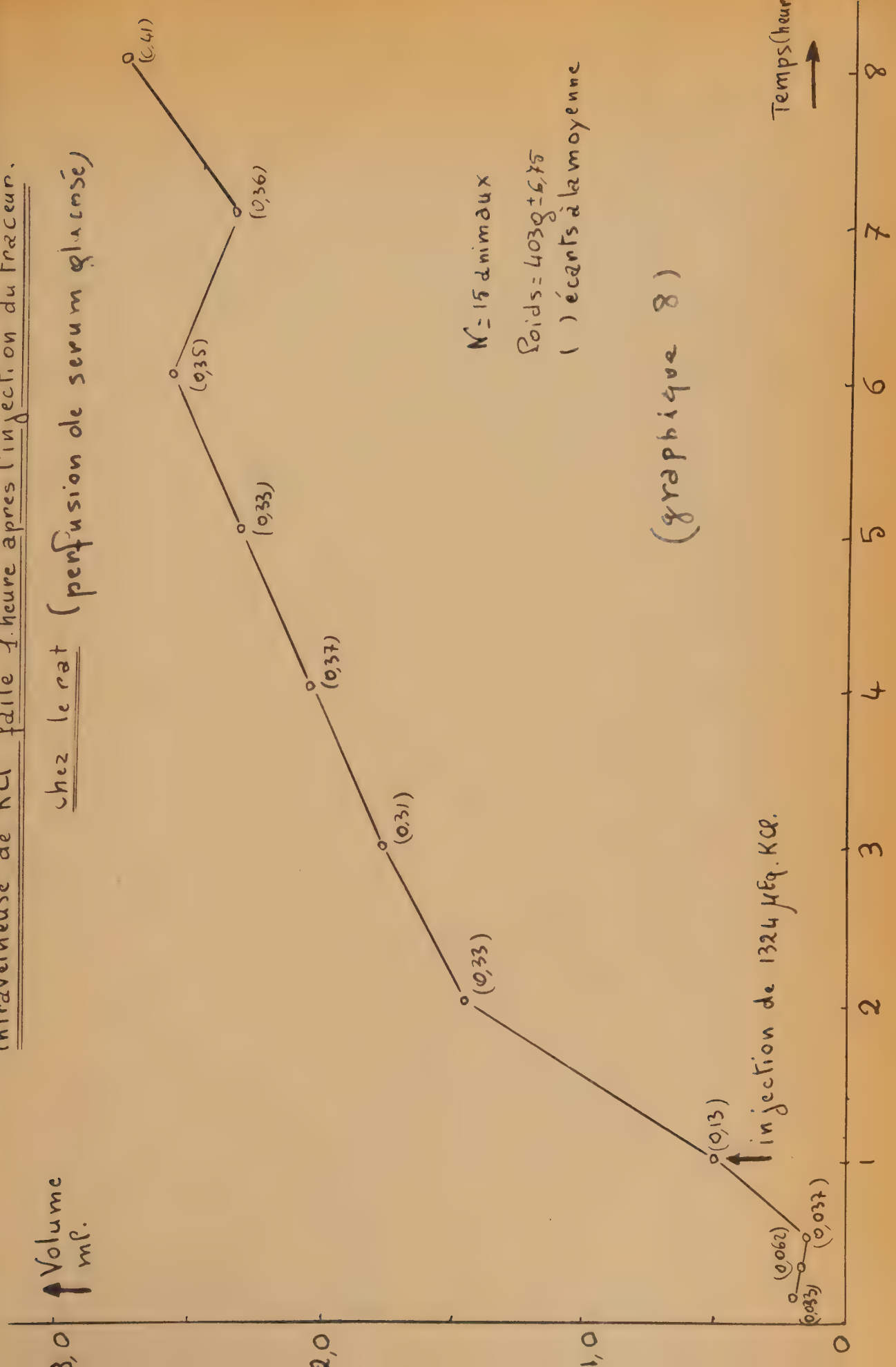
Le graphique 8 présente les quantités d'urine obtenues. Le volume de la diurèse pendant les 6 premières heures (11,70 ml) est du même ordre de grandeur que celle obtenue (12,15 et 7,54 ml) au cours des perfusions sans surcharge de K.

La quantité de K éliminé (graphique 9) est, comme il était prévisible, plus importante après la surcharge. Nous obtenons, dans ces conditions, 539 microéquivalents, alors que sans surcharge nous avons respectivement 316 et 424 microéquivalents. Ainsi, sur les 1.324 microéquivalents injectés, près de 800 microéquivalents demeurent à l'intérieur de l'organisme et pour la comparaison avec les valeurs précédentes, il y a lieu d'en tenir compte.

La quantité de radioactivité éliminée (graphique 10) est, à la 6ème heure, de 5,96 % de la dose injectée, soit une valeur

intraveineuse de KCl faite 1 heure après l'injection du traceur.

chez le rat (perfusion de serum glancsé)



$N = 15$ animaux

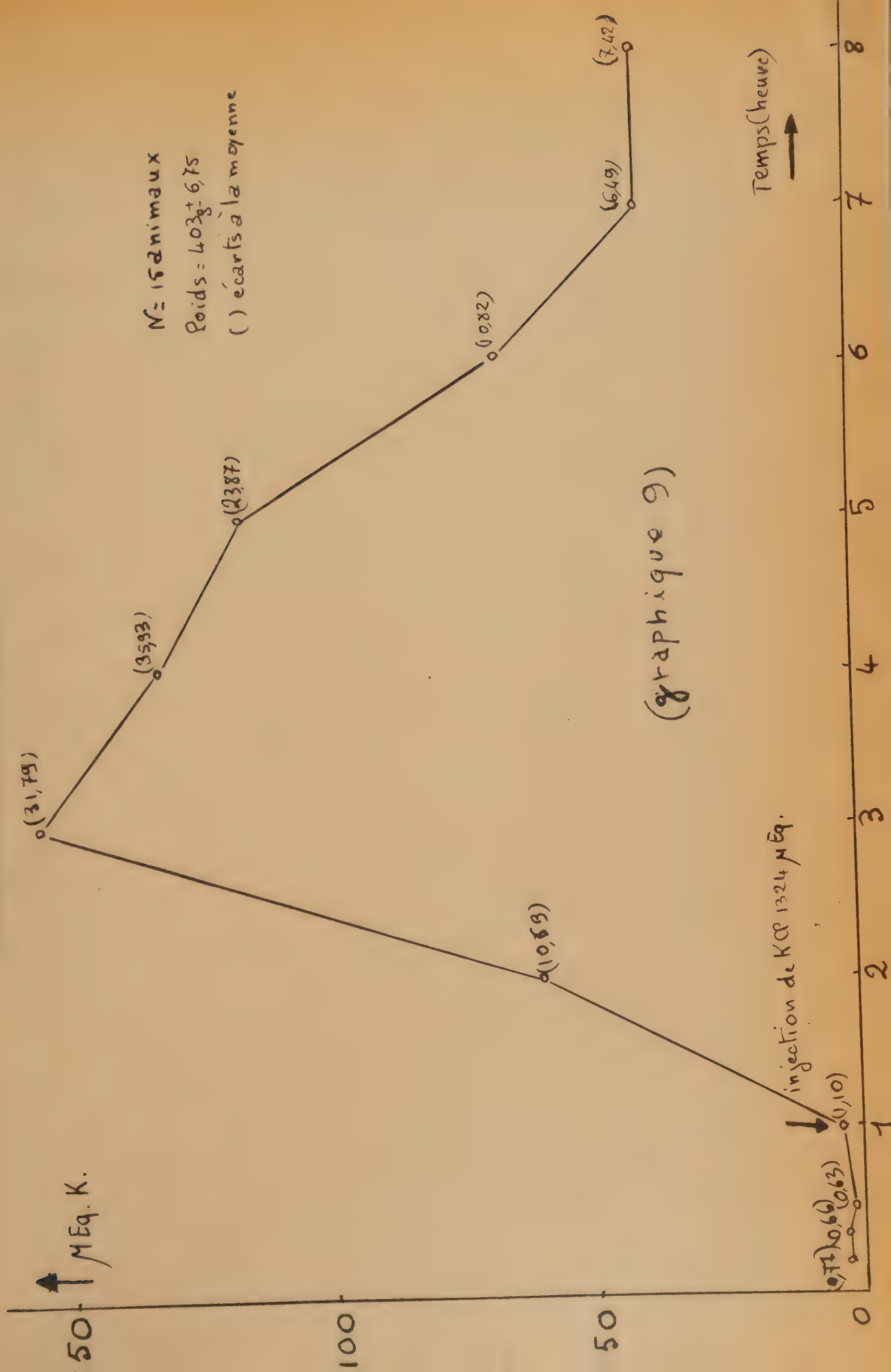
Poids = $403g \pm 6,75$

() écarts à la moyenne

(graphique 8)

Temps (heure) →

du traceur, chez le rat.



(graphique 9)

Quantité de radionucléide éliminée en % de la dose injectée

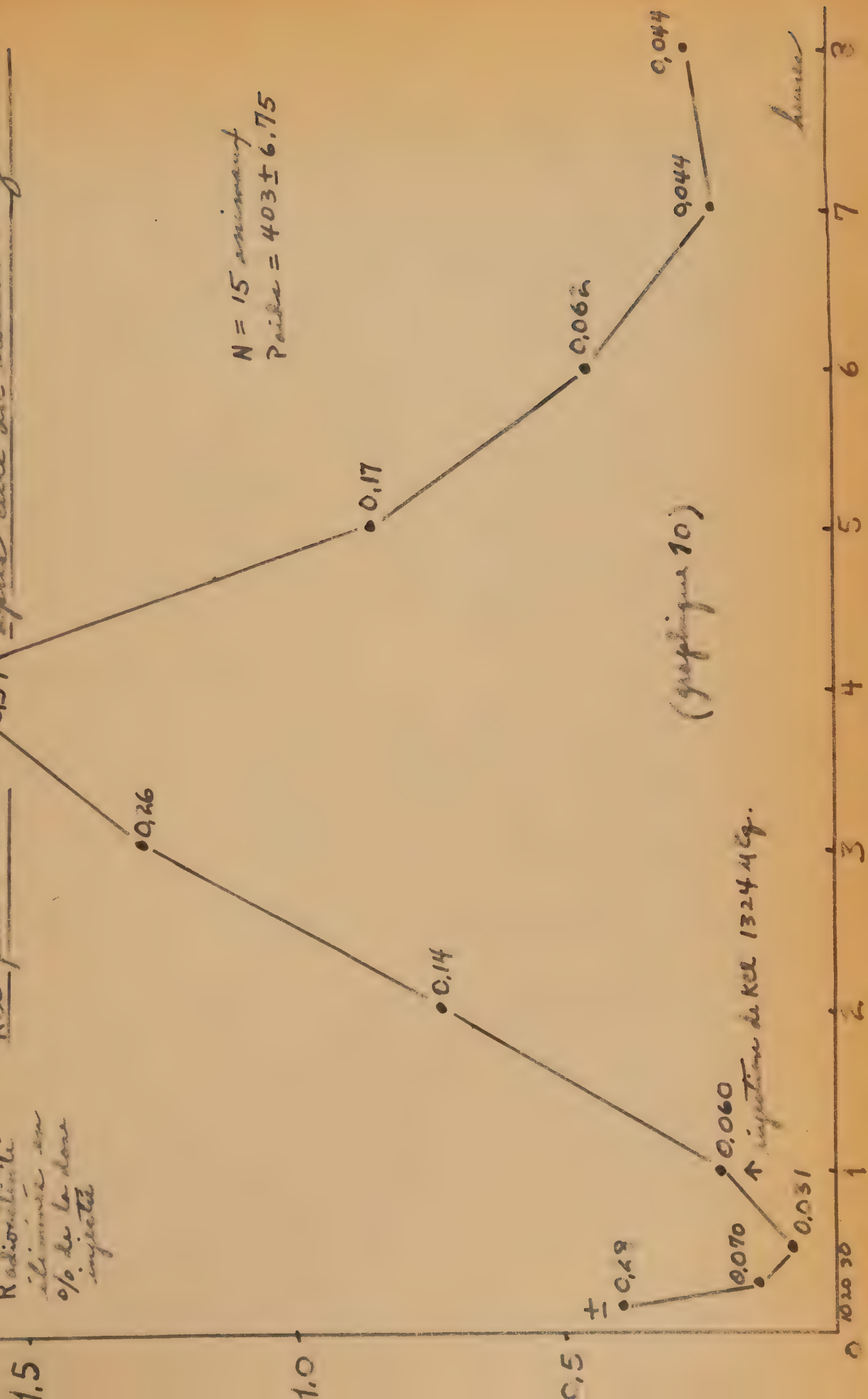
Donc injectée sous KCl fait 1 heure l'influence d'une injection de après celle du Tracur log le rat

Radionucléide éliminé en % de la dose injectée

N = 15 animaux
Poids = 403 ± 6.75

(graphique 10)

↑ injection de KCl 13244 Cg.



proche de celle sans surcharge (4,48 et 6,32). En tenant compte des éliminations jusqu'à la 8ème heure, les valeurs seraient respectivement de 5,56 % et de 6,91 % (S.P.) avec le K de 6,51 %.

Ainsi, la surcharge de K, dans les conditions expérimentales utilisées, a peu d'effet sur la diurèse, peu d'effet sur l'élimination de la radioactivité et un effet faible sur l'élimination du potassium lui-même. Pourtant, l'effet sur la cinétique de diffusion du K^{42} est considérable.

Le graphique 11 présente les cinétiques de diffusion obtenues d'une part, après la surcharge pratiquée au temps 1 heure, d'autre part, la surcharge au temps 2 h 30 comparées toutes 2 aux valeurs obtenues sans aucune surcharge de K. Jusqu'à la première surcharge, les 2 courbes sont semblables entre elles et à la courbe de référence. Chaque surcharge correspond à une angulation de la courbe.

Remarquons deux faits :

1°) Après la surcharge, l'espace de diffusion augmente considérablement, de 3 à 5 mEq : cette augmentation est bien plus grande que la quantité de K retenue par l'organisme.

2°) L'espace de diffusion ainsi augmenté ne diminue pas, même plusieurs heures après la surcharge.

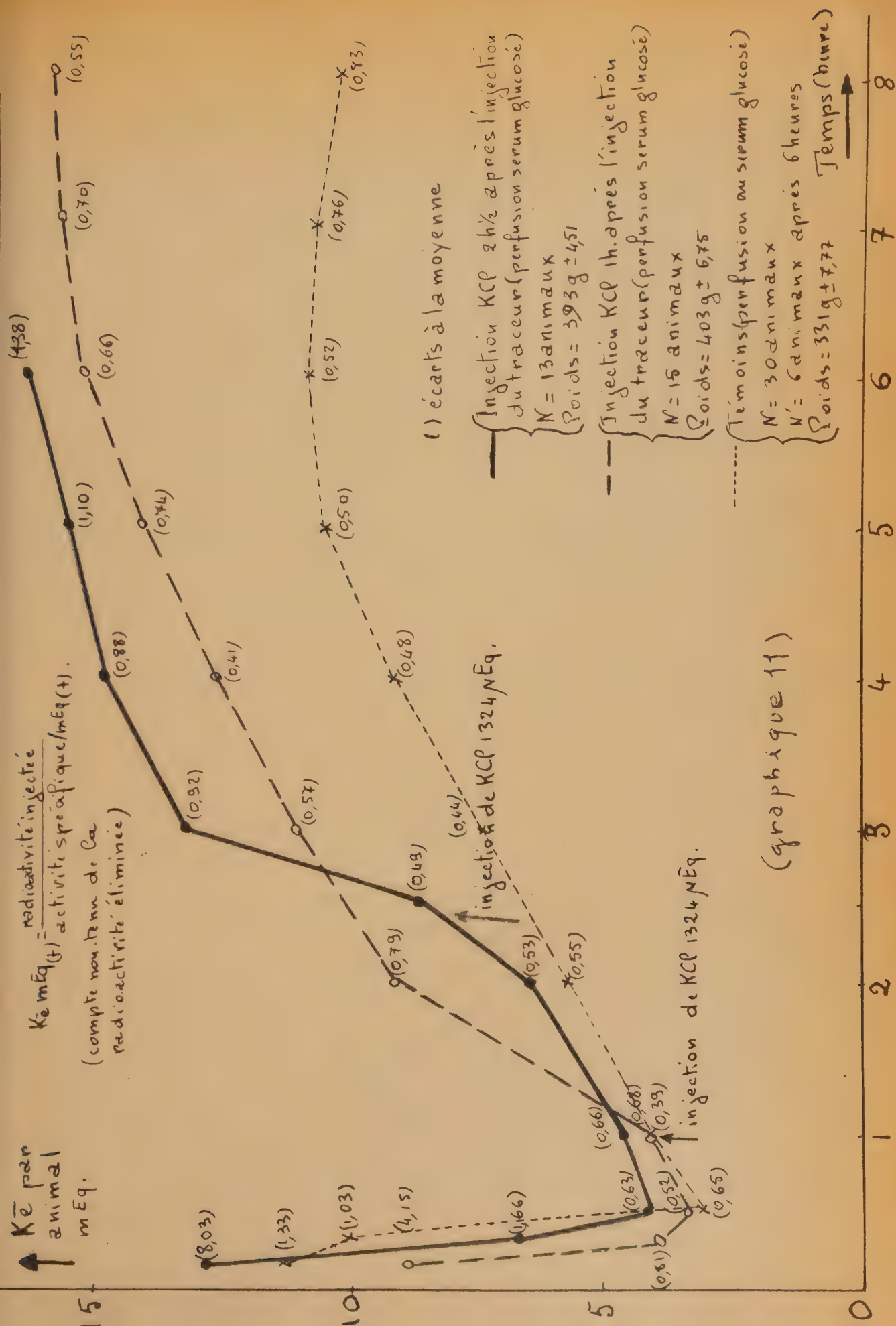
Quelle est la signification de cette modification de la courbe ?

La première hypothèse serait que le K injecté s'élimine par les urines sans avoir transité par un compartiment cellulaire autre que le compartiment rénal et que, ce faisant, il diminue l'AS urinaire, l'espace ainsi calculé n'ayant pas de signification. Un tel phénomène a été décrit en particulier au cours de l'étude de diffusion du phosphore chez le rat (APPELBAUM et BRIGANT, 1963). La cinétique de diffusion de P est fonction du débit de P à travers l'organisme.

↑ K_e par animal mEq.

$$K_e mEq(t) = \frac{\text{radioactivité injectée}}{\text{activité spécifique/mEq}(t)}$$

(compte non tenu de Ca radioactivité éliminée)



(graphique 11)

Ce phénomène existe certainement pour le K mais son amplitude nous paraît devoir être faible, ne serait-ce qu'à cause de la vitesse de renouvellement du K rénal qui est de l'ordre de grandeur de quelques minutes.

Le passage direct du K injecté, dans l'urine, s'il était quantitativement important, devrait provoquer une augmentation rapide et brève de l'espace de diffusion suivi d'une diminution. Or, il apparaît sur la courbe N° 11, qu'après un temps de l'ordre de grandeur d'une demi-heure, la pente de la courbe redvient sensiblement égale à celle des témoins sans surcharge. La 2ème hypothèse serait que la surcharge en K a comme effet une accélération transitoire de la pénétration du K à l'intérieur du compartiment cellulaire et que l'augmentation des espaces de diffusion observée n'est pas un artefact, tout au moins après une période de 30 minutes, suffisante pour que le K rénal soit au nouvel équilibre.

Remarquons, mais ce n'est qu'un argument indirect, qu'aucun espace de diffusion calculé ainsi ne dépasse la valeur obtenue par la mesure du Ké à la 24ème heure. Il n'a pas été possible (voir chapitre méthodes) de faire la preuve expérimentale directe, à savoir qu'après surcharge, le potassium échangeable total à l'équilibre isotopique aurait atteint la même valeur que chez le témoin, à la variation du contenu potassique près.

Le fait que la quantité de K éliminée reste inférieure à la quantité fournie peut être expliquée par un phénomène de "rebond". HINGERTY (1963) a montré qu'à la suite d'une déficience potassique, la concentration en K du muscle se retrouve après surcharge en potassium au-dessous des valeurs initiales. Cette rétention de K n'est pas due à une limite d'excrétion rénale car, depuis les travaux de DICKER (1948), de MUDGE (1950), BERLINER (1950) et d'autres, on sait que le taux d'excrétion du K urinaire peut être largement plus élevé que le taux de filtration et que la limite supérieure de l'excrétion n'est certainement pas atteinte

au cours de nos expériences.

En conclusion : 1) la surcharge en potassium au cours de la mesure de cinétique de diffusion du K^{42} est suivie d'une augmentation de l'élimination du K, mais les quantités éliminées demeurent très inférieures à la quantité totale injectée. L'augmentation du contenu potassique ainsi réalisé, n'est pas due à une limite d'excrétion rénale mais plutôt à une augmentation de la concentration cellulaire,

2) la surcharge en K semble provoquer une accélération transitoire de pénétration du traceur dans les compartiments cellulaires, et 1 heure approximativement après cette surcharge, la courbe de diffusion du K^{42} reprend la même pente, mais à un niveau supérieur que celle des animaux témoins.

*

*

*

- CHAPITRE V -

CONCLUSIONS.

Chez des animaux anesthésiés, nous avons pratiqué des perfusions intraveineuses à débit constant et avons recueilli les urines d'une façon fractionnée, puis 25 microcuries de K^{42} (sous forme de KCl) ont été injectées. Il a été vérifié que l'activité spécifique du potassium urinaire reflète, aux divers temps, mieux l'AS du K tissulaire que ne le fait l'AS du K plasmatique.

Cette donnée semble confirmée par la confrontation avec les données de la littérature. Du fait de son faible volume et de sa grande vitesse de renouvellement, le K rénal qui interfère avec le K urinaire, introduit une déformation de la courbe de cinétique, mais la constante de temps de cette déformation est petite devant l'échelle des temps que nous avons utilisée.

Selon la nature de la diurèse, les quantités d'urine et de K éliminées varient mais la courbe de la cinétique de diffusion reste constante.

Une surcharge en K, pratiquée par voie intraveineuse, provoque une faible augmentation du contenu potassique de l'organisme et surtout semble accélérer transitoirement la vitesse de pénétration de K dans le compartiment cellulaire. Après une heure, la pente de la courbe de diffusion redevient parallèle à celle des animaux sans surcharge.

L'ensemble des données ainsi présentées nous paraît légitimer l'emploi de la technique en vue d'étudier la vitesse des échanges du K cellulaire in vivo.

*

*

*



Troisième partie

EFFETS des HORMONES sur la CINÉTIQUE de DIFFUSION du ^{42}K chez le RAT.

Nous avons vu que la nature de la perfusion ne modifiait pas la courbe de diffusion de radiopotassium et que, par contre, l'introduction d'une surcharge en potassium semblait augmenter, pendant un certain temps, la vitesse de pénétration du traceur dans le compartiment cellulaire.

Il nous a semblé utile d'étudier les effets de deux hormones qui classiquement influencent le passage transmembranaire du K, à savoir, l'insuline et la cortisone.

- CHAPITRE I -

Le DIABÈTE ALLOXANIQUE.

DUNN (1943) a montré que l'injection I.V. d'alloxane (uréide de l'acide mésoxallique) chez le lapin provoque un diabète par nécrose des îlots de LANGERHANS. D'autres auteurs, en particulier BAILEY (1943), HARD (1943) et GOMORI (1943) ainsi que GOLDNER (1943), ont montré que cette action existe aussi dans d'autres espèces, en particulier chez le rat (à l'exception de certaines souches de rats partiellement résistants, telle la "hooded rat" (rat huppé)), (GOMORI (1943), DUFF (1944)).

De nombreux auteurs ont également montré que les injections par voie intrapéritonéale et par voie sous-cutanée étaient aussi efficaces (LAZAROW (1946) ; PRAHL (1965)).



Le travail de LUKENS (1948) contient un historique complet de la question. Les doses utilisées varient de 100 à 350 mg/kg de poids.

L'injection d'une dose efficace d'alloxane provoque une mortalité importante, supérieure à 50 % chez la plupart des auteurs (LUKENS, 1948), afin de diminuer cette mortalité, due en grande partie aux accidents classiques d'hypoglycémie, les animaux recevaient de l'eau sucrée (50 g/l) comme seule boisson,

Ainsi qu'il est classique (PRAHL, 1965), une très forte mortalité (approximativement 30 %) survenait chez les animaux dans les jours suivant l'injection, 90 % des animaux survivants présentaient une glucosurie franche qui apparaissait de 2 à 6 jours après l'injection. Cette glycosur^{ie} était vérifiée à l'aide de papier indicateur à la glucose oxydase. Nous avons obtenu un diabète alloxanique par injection I.P. de 40 mg d'alloxane par animal :

Le diagnostic de diabète était porté sur la présence d'une glycosurie franche deux jours consécutifs.

Sur ces animaux, ainsi que sur des animaux témoins, nous avons pratiqué une injection d'insuline, à la dose de 0,25 unité, par voie intraveineuse, 1 heure ou 2 h 30 après celle du traceur. Les expériences portent sur la cinétique de diffusion du ⁴²K ainsi que sur le volume urinaire, l'élimination du potassium et l'élimination de la radioactivité.

*

*

*



- CHAPITRE II -

CINETIQUE de DIFFUSION du ^{42}K au COURS du DIABETE ALLOXANTIQUE sous l'INFLUENCE de l'INSULINE.

Le graphique 12 présente l'évolution de la diurèse sous l'influence d'une perfusion de mannitol (voir chap. 2, deuxième partie) chez des animaux diabétiques et chez des animaux témoins. Les deux courbes de diurèse sont très semblables : une différence significative n'apparaît que vers la septième heure.

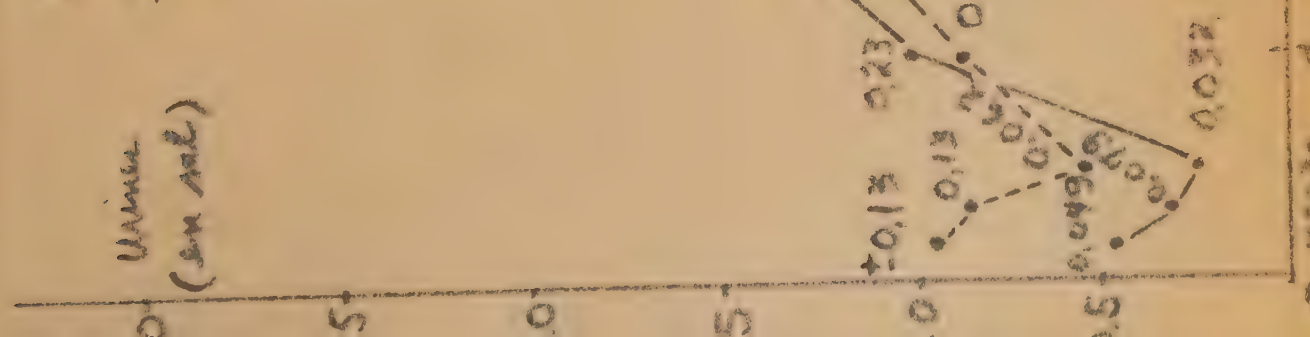
Le graphique 13 montre la cinétique de diffusion du ^{42}K correspondante. Il n'existe aucune différence entre les 2 courbes. Ce fait semble montrer que la présence d'un diabète, tel qu'il a été réalisé dans nos conditions expérimentales, ne modifie pas la diffusion du radiopotassium, tout au moins lorsque la diurèse est une diurèse osmotique. Ainsi, le diabète ne modifierait pas la vitesse des échanges transmembranaires de potassium. Nous reviendrons sur cette constatation dans la discussion.

Afin de majorer les effets éventuels du diabète, nous avons poursuivi nos expériences sur les rats traités à l'alloxane au cours de perfusion de sérum glucosé.

Le graphique 14 présente les effets de l'injection de l'insuline sur ces rats, comparés aux effets de l'injection de l'insuline sur des rats témoins. La dose utilisée est de 0,25 U. par animal, soit approximativement 1 U/kg. Il s'agit d'une dose faible, proche des taux d'insulinémie physiologique. En effet, le problème posé était l'influence hormonale éventuelle, telle qu'elle peut exister chez l'animal normal, et non pas une action pharmacodynamique de doses élevées.

L'insuline a été injectée soit 1 heure, soit 2 h 30 après l'injection du traceur pour mieux distinguer ses effets des effets propres de la perfusion de sérum glucosé.

Quantité d'urines éliminée chez le rat normal
et diabétique (Callotona) sous l'influence d'une
lumière forcée (mannitol)

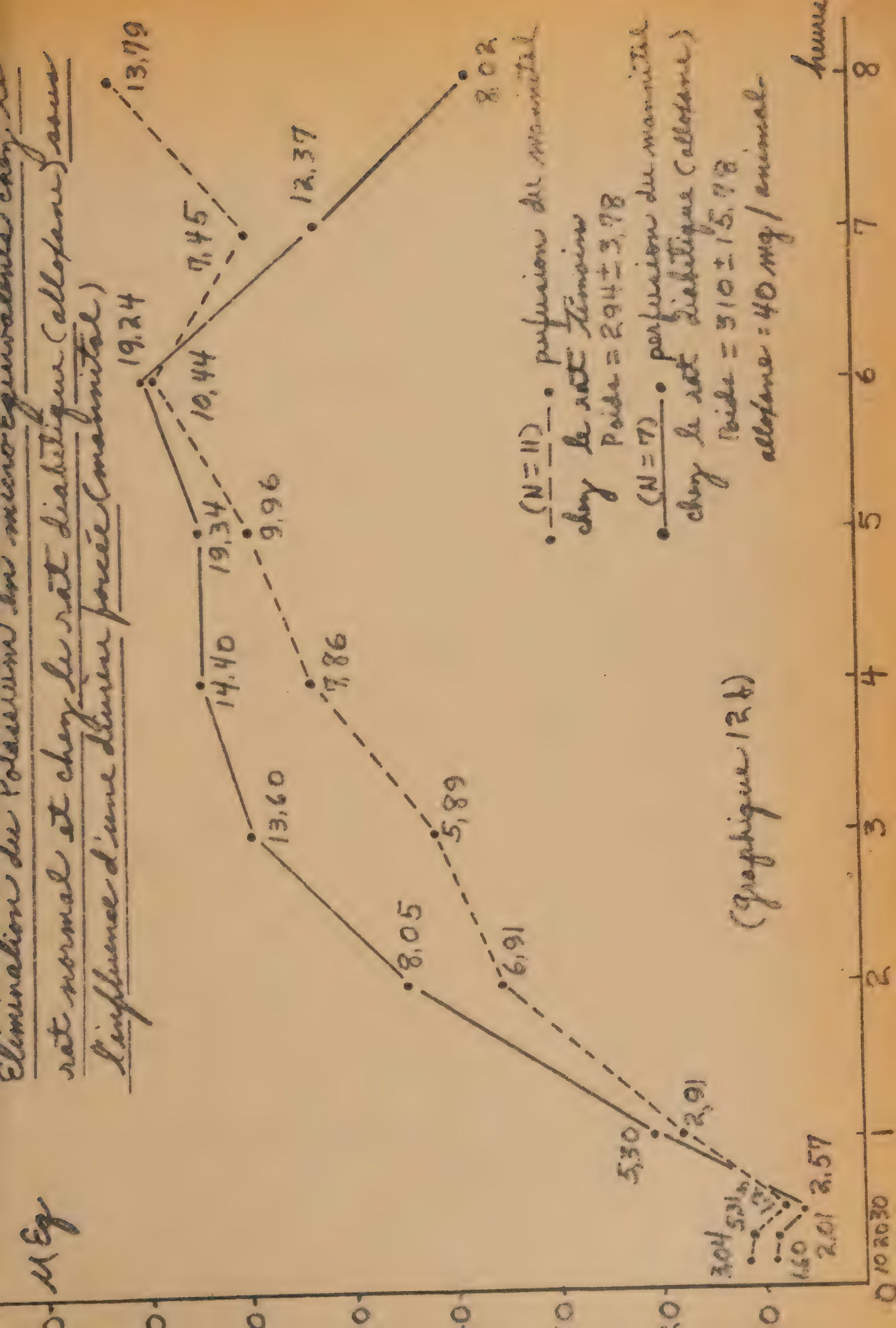


(N=11) - N = nombre d'urines
 - P = perfusion du mannitol chez le rat normal
 Poids = 294 ± 3.78

(N=7) - P = perfusion du mannitol chez le rat diabétique
 (Callotona = 40mg/100g)
 Poids = 310 ± 15.98

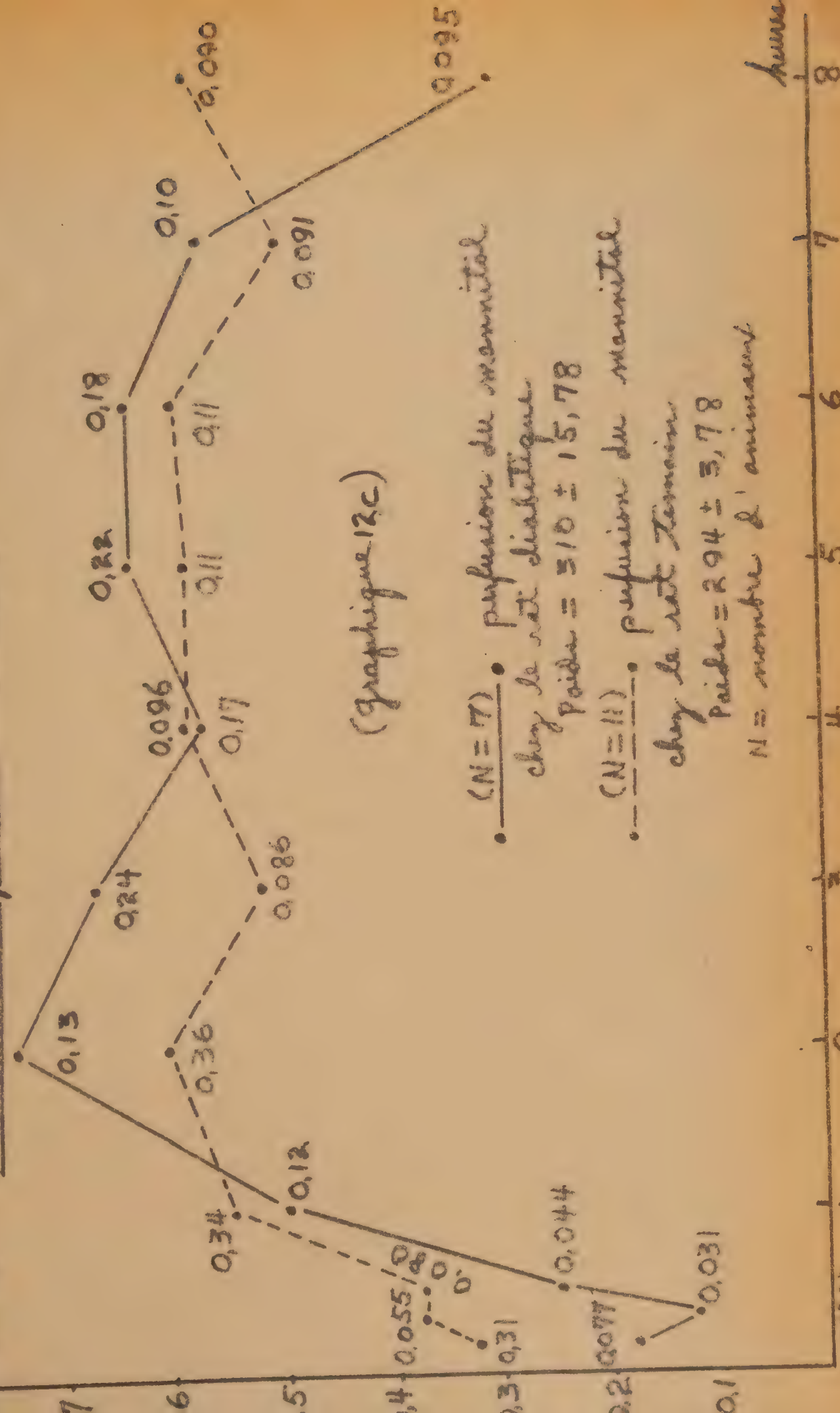
(graphique 12)





Ra.E.
(en %)

normal et chez le rat diabétique (allostane) sous l'influence
d'une diète forcée (mannitol.)



(Graphique 12c)

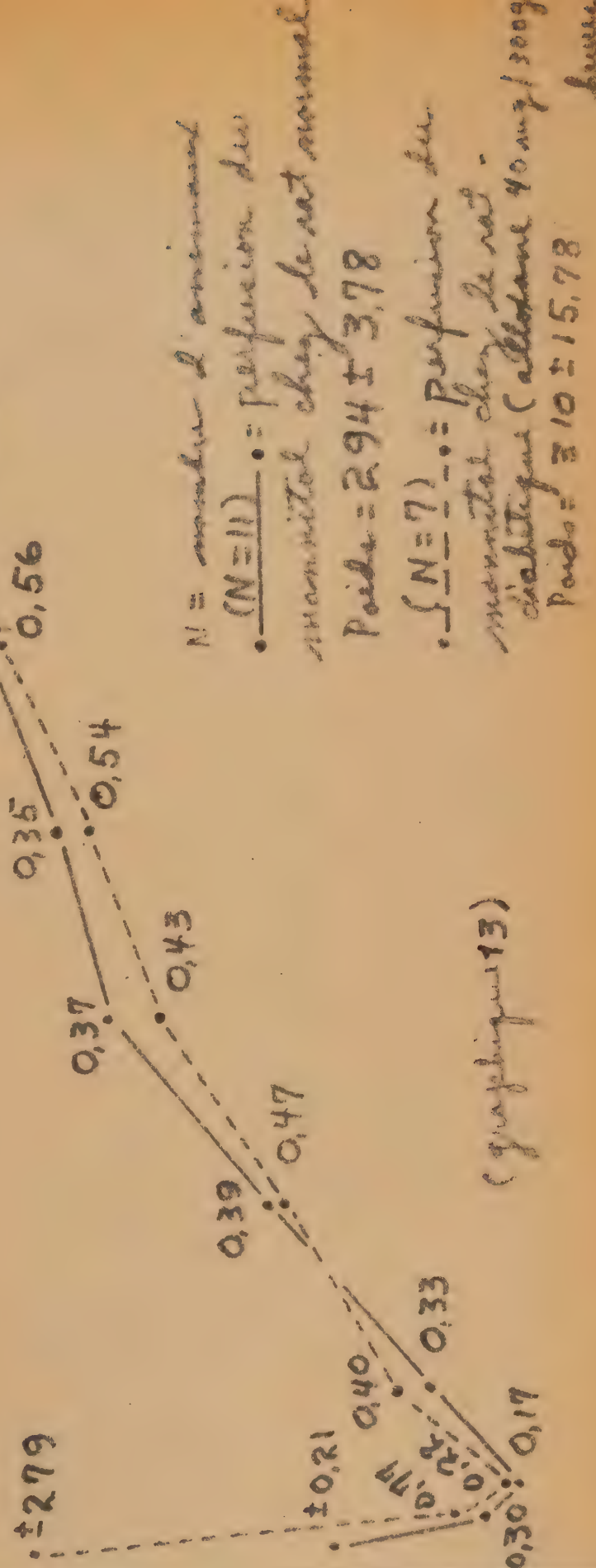
• (N=7) perfusion du mannitol
chez le rat diabétique
Poids = $510 \pm 15,78$

• (N=11) perfusion du mannitol
chez le rat témoin
Poids = $294 \pm 3,78$
N = nombre d' animaux

0 1020 30

Cinétique de diffusion de K^{42} chez le rat normal et
le rat diabétique (allopane) sous l'influence
d'une diète forcée (mannitol)

K en
animal
mEq



$N =$ nombre d'animal
 $\frac{(N=11)}{\cdot} =$ perfusion du
 mannitol chez le rat normal
 Poids = $294 \pm 3,78$
 $\frac{(N=7)}{\cdot} =$ perfusion du
 mannitol chez le rat
 diabétique (allopane 40 mg/300g)
 Poids = $310 \pm 15,78$

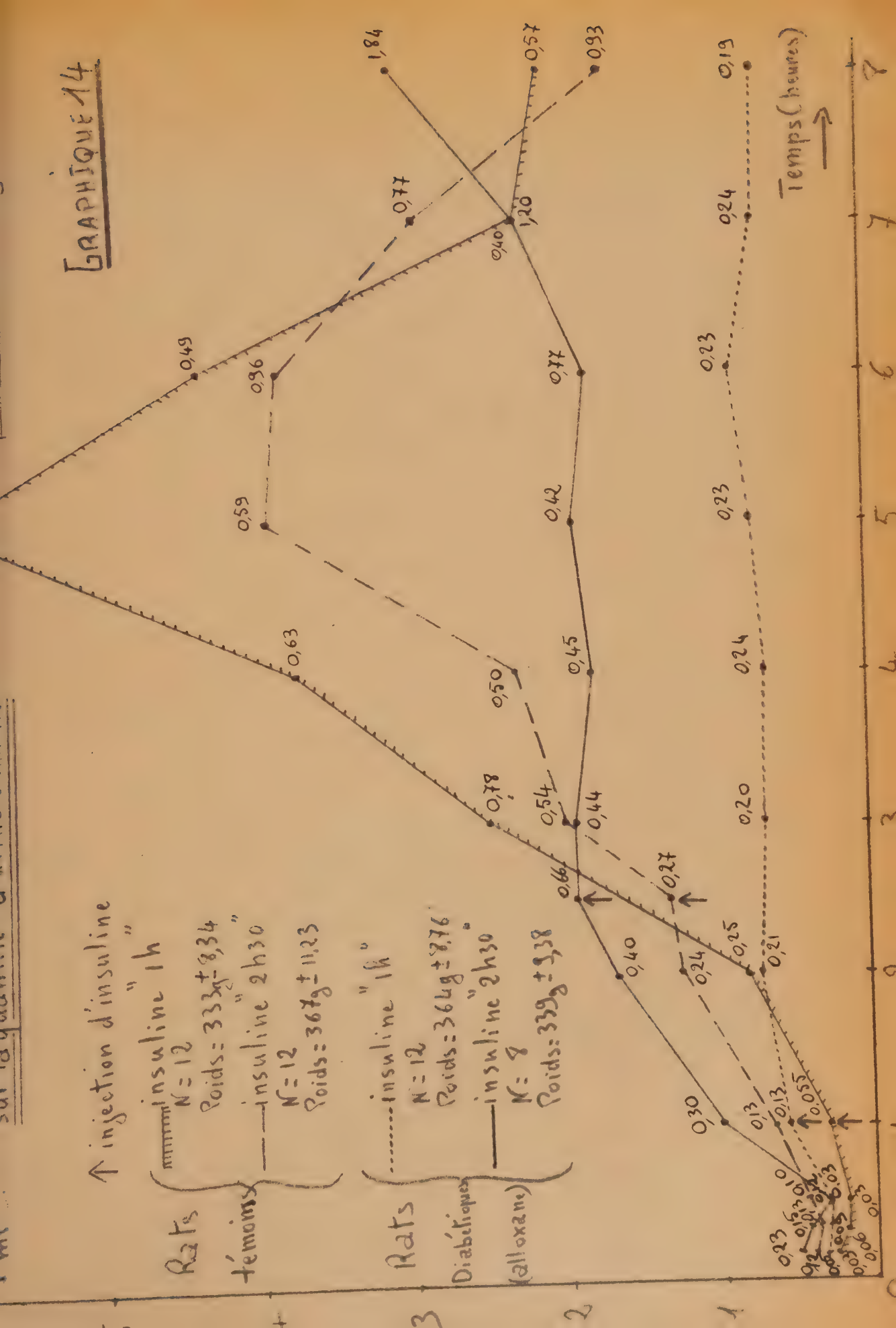
(graphique 13)

GRAPHIQUE 14

↑ injection d'insuline

Rats témoins {
 - - - - - insuline "1h"
 N = 12
 Poids = $333g \pm 8,34$
 - - - - - insuline "2h30"
 N = 12
 Poids = $367g \pm 11,23$

Rats Diabétiques (alloxane) {
 - - - - - insuline "1h"
 N = 12
 Poids = $364g \pm 8,76$
 - - - - - insuline "2h30"
 N = 8
 Poids = $339g \pm 9,38$



La diurèse obtenue est bien plus faible chez les animaux alloxaniques que chez les animaux témoins. Chez les animaux témoins, la diurèse augmente jusqu'à des valeurs de 6 ml à l'heure, puis rediminue alors que chez les animaux diabétiques la diurèse ne dépasse pas 2 ml à l'heure.

Le graphique 15 montre que l'élimination du potassium est plus élevée chez les animaux témoins que chez les animaux diabétiques, les courbes ont la même allure que celles de la diurèse.

Le graphique 16 montre les quantités correspondantes de radioactivités éliminées : les différences entre les deux groupes d'animaux ne sont pas significatives.

Ainsi, la perfusion de glucose et l'injection d'insuline provoquent, chez les animaux diabétiques, des effets différents de ceux observés chez les animaux témoins, aussi bien en ce qui concerne la diurèse que la quantité de potassium et la radioactivité éliminées.

Or, le graphique 17 montre une grande similitude des courbes de diffusion de ^{42}K pour les 2 groupes d'animaux quelle que soit l'heure d'injection d'insuline.

Il semble donc que :

1°) l'insuline ne modifie pas, dans les conditions utilisées, les échanges transmembranaires de potassium ;

2°) les modifications hémodynamiques et l'élimination urinaire provoquées n'empêchent pas la reproductibilité de la mesure de l'espace de diffusion.

Nous exposerons, dans le chapitre suivant, les données bibliographiques concernant les effets de l'insuline sur le transport du K.

*

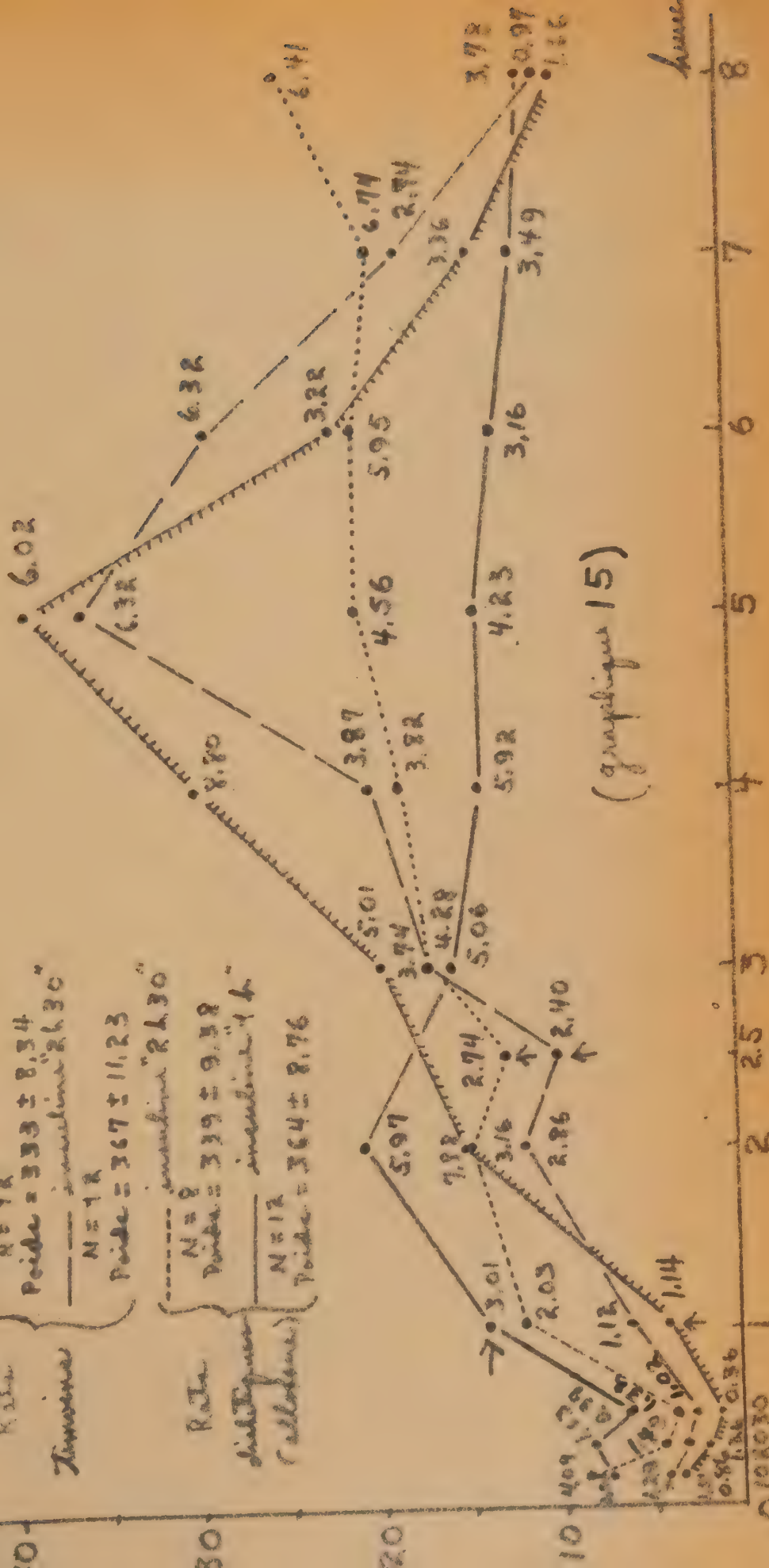
*

*

14 Eq. Effet de l'administration du Potassium en microéquivalents
(perfusion des serum glucose)

↑ injection d'insuline

R.I.T. Timone
 { mmmm insuline "1 h"
 N = 12
 Poids = 333 ± 8.34
 insuline "2 h 30"
 N = 12
 Poids = 367 ± 11.23
 insuline "2 h 30"
 N = 8
 Poids = 339 ± 9.38
 insuline "1 h"
 N = 12
 Poids = 364 ± 8.76



étimée (perfusion de serum glucosé)

rate
N=12
Poids = 333 ± 8,34
insuline 2130
N=12
Poids = 367 ± 11,23
insuline 4h

rate
N=12
Poids = 364 ± 8,76
insuline 2130
Poids = 339 ± 9,38
N=8

N = nombre d'animal
↑ injection d'insuline
(1)(2)(3) voir annexe

(Graphique 16)

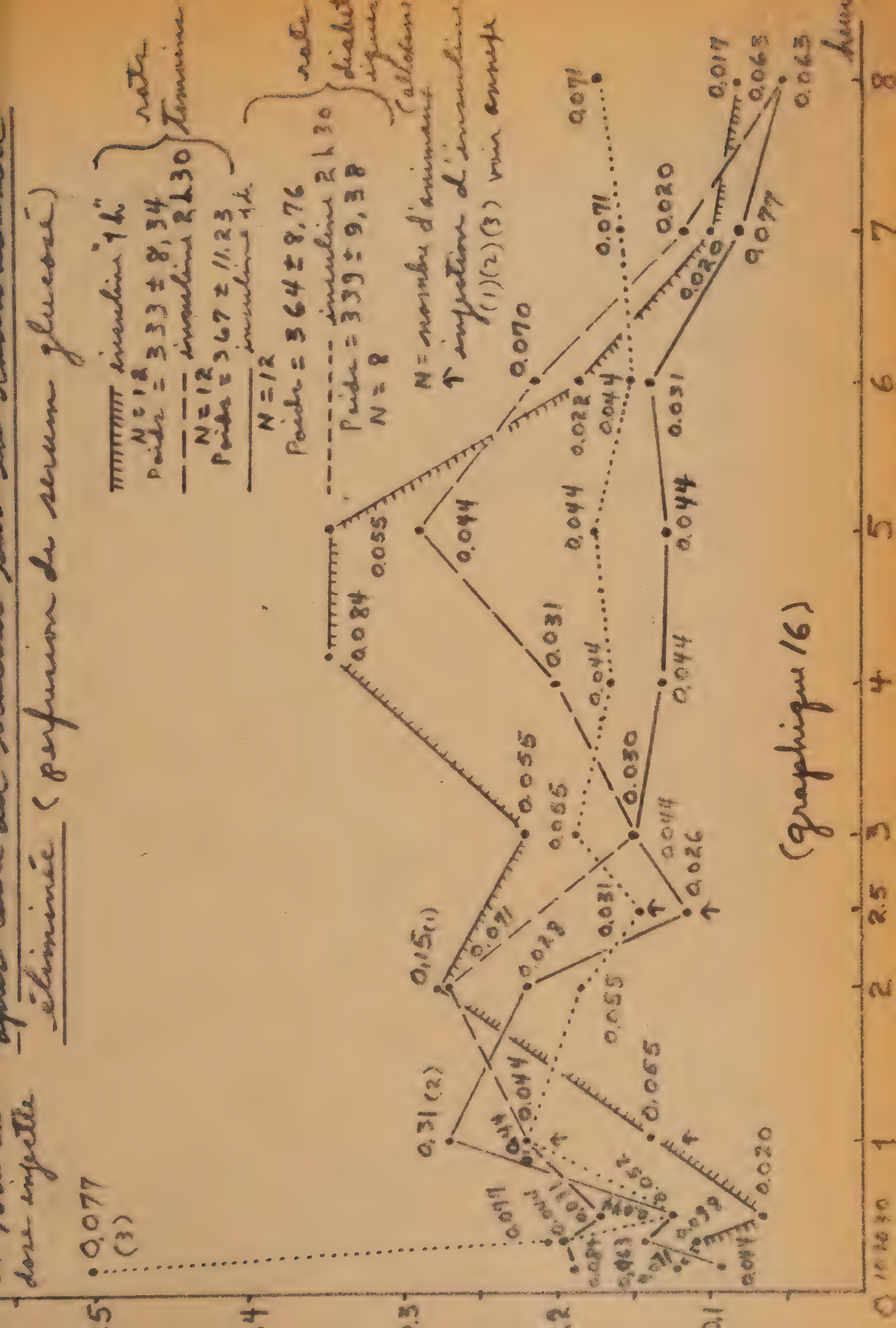
étimée (perfusion de serum glucosé)

rate
N=12
Poids = 333 ± 8,34
insuline 2130
N=12
Poids = 367 ± 11,23
insuline 4h

rate
N=12
Poids = 364 ± 8,76
insuline 2130
Poids = 339 ± 9,38
N=8

N = nombre d'animal
↑ injection d'insuline
(1)(2)(3) voir annexe

(Graphique 16)

[illegible]



Ké par
animal
m. Ep.

(Perfusion de résine gomme.)

$(N=12)$ $\text{apex } 1 \text{ hour}$
 $V_{\text{ide}} = 333 \pm 8.34$
 $(N=12)$ $\text{apex } 2 \text{ h } 30$
 $P_{\text{ide}} = 367 \pm 11.23$

$N=16$ *open 1 hour*
 $\overline{P_{\text{idle}}} = 364 \pm 8,76$

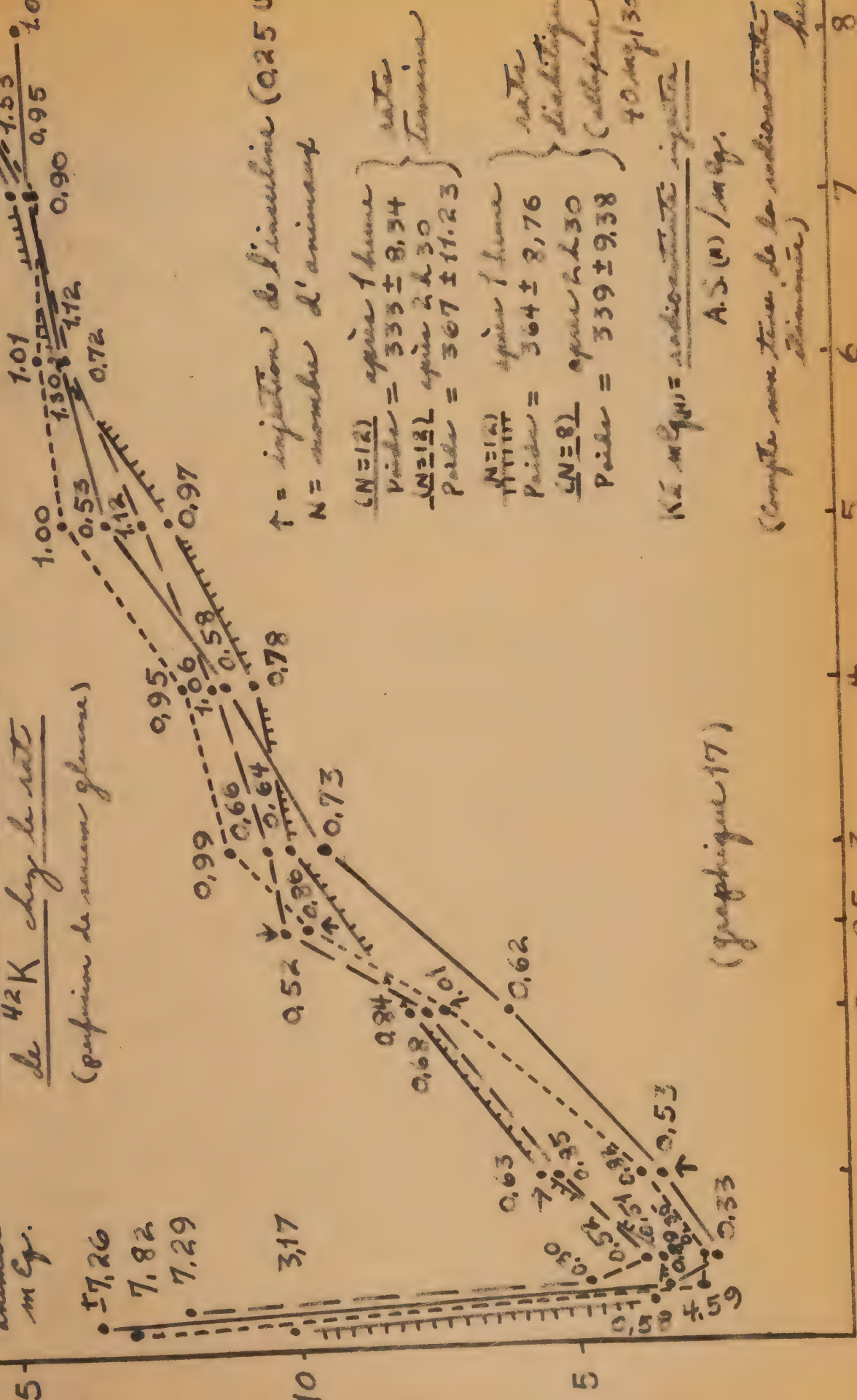
$N=8$ *open 2.230*
 $\overline{P_{\text{idle}}} = 339 \pm 9,38$

Ka₂SO₄ = potassium sulfate

A. 3. (M)

(Compte aux titres de la radiocativité
électronique)

171





- CHAPITRE III -

DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES.

Le tableau IX rapporte quelques études sur le flux de potassium et la concentration en K après l'injection d'insuline.

MANERY (1950) a montré, sur le muscle de grenouille in vitro que l'adjonction d'insuline et de lactate au milieu augmente la concentration finale du muscle en potassium. Le même auteur (1956) a pu montrer que l'effet subsiste en l'absence de lactate.

A la suite des travaux de JUSTIN-BESANCON (1960), SEGRESTA (1962) a pu montrer que, chez l'homme, l'injection de 0,20 U. d'insuline par unité de poids, provoque une diminution de la kaliémie d'approximativement 20 %.

ZIERLER (1963) a montré, sur des muscles de cuisse de jeunes rats, que l'insuline diminue à la fois le flux d'entrée et le flux de sortie du potassium, mais que ce dernier étant plus diminué, il en résulte une augmentation de la concentration finale.

GOURLEY (1964) a montré sur la graisse épидидymaire de rat in vitro une augmentation de la concentration finale du K sous l'influence de l'insuline.

ZIERLER (1964) a pu montrer, chez l'homme, qu'une perfusion intra-artérielle d'insuline provoque une diminution de la concentration en potassium à la fois dans le sang des veines superficielles et des veines profondes. Il en conclut que l'insuline provoque un captage net de potassium à la fois au niveau des muscles de l'avant-bras et du tissu adipeux superficiel.

Enfin, GOURLEY (1965) en travaillant in vitro sur le muscle de grenouille a pu montrer qu'il existe une augmentation de la concentration finale du muscle en K lorsque le milieu contenait du potassium, que la quantité de K échangeable rapidement dans ces conditions, s'approchait de la quantité de K total (ce qui n'est pas le cas chez la grenouille en l'absence d'insuline)



Tableau Bibliographique

Effets de l'insuline sur les mouvements du potassium

Auteurs	Année	Espèce	Tissus ou organe	Technique	Résultats
ANERY	1950	grenouille	muscle	"in vitro" + lactate	augmente la concentration du potassium intramusculaire
ANERY	1956	grenouille	muscle	"in vitro" ss lactate	augmente la concentration du potassium intramusculaire
DANKIEWICZ	1962	rat	urine	injection I.P.	concentration urinaire du potassium augmente (effet anti-diurétique?)
EGRESTAA	1962	homme (62kg.)		voie intra-veineuse 0,200U/Kg	kaliémie de 4,50 mEq/l 3,58 mEq/100
IERLER	1963	rat	musculaire	"in vitro"	diminue le flux d'entrée et un peu moins le flux de sortie des cellules avec comme conséquence une augmentation de la concentration en potassium
		homme	avant-bras	perfusion intra-artérielle de l'avant bras	augmentation du captage net du K par l'avant-bras à la fois dans le muscle (veine profonde) et le tissu adipeux (veine superficielle)
OURLEY	1964	rat	graisse épididymaire	"in vitro" (Krebs-Ringer)	augmente la concentration du potassium
IERLER	1964	homme	avant-bras musculocutaneux	perfusion intra-artérielle de l'avant-bras	augmentation de captage net du K par l'avant-bras, à la fois dans le muscle (veine profonde) et le tissu adipeux (veine superficielle)
OURLEY	1965	grenouille	muscle sartorius	"in vitro" (Krebs-Ringer) + K^{42}	augmente la concentration finale et l'échangeable, augmente la concentration chimique et l'échangeable, égalise l'échangeable à la concentration totale
				"in vitro" (Krebs-Ringer + K)	surcharge en potassium masque l'effet de l'insuline (saturation des systèmes de passage)



et qu'enfin l'adjonction de quantités importantes de potassium dans le milieu (15 mEq) masque ces effets de l'insuline.

De cette brève revue bibliographique, on peut conclure que, au cours des expériences citées, tous les auteurs ont constaté un effet de l'insuline sur le transport du potassium. Ces faits ne sont, en fait, pas contradictoires avec nos résultats rapportés au chapitre précédent.

En effet, ces expériences avaient lieu in vitro avec une réserve de potassium extracellulaire importante.

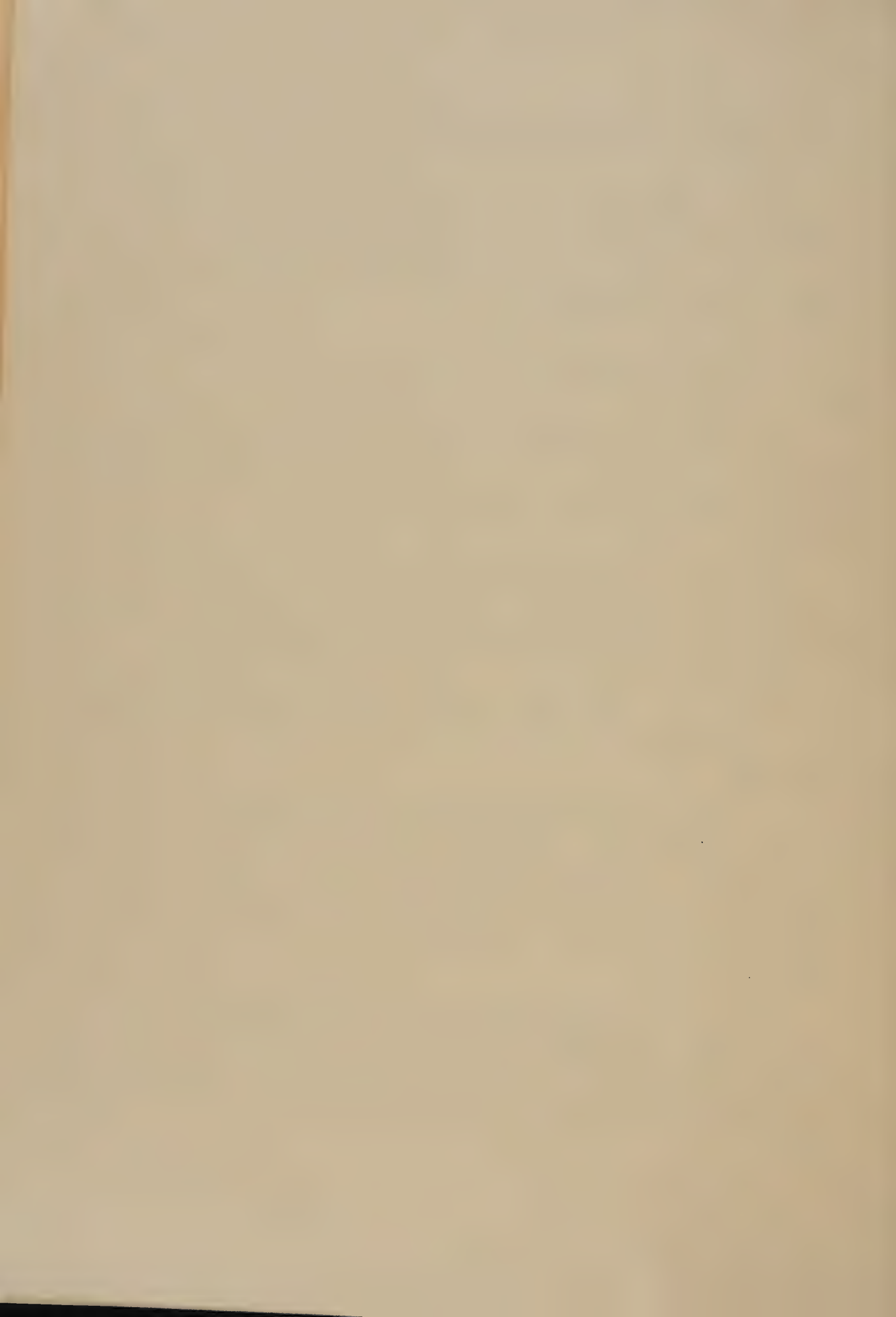
Il y a lieu de distinguer les flux d'entrée et de sortie d'une part, le flux net d'autre part. Pour les expériences citées dans la revue bibliographique, in vitro, il existait une réserve de potassium "extracellulaire" importante.

In vivo, c'est-à-dire dans nos conditions expérimentales, le potassium extracellulaire représente moins du cinquième du potassium échangeable total, la quantité disponible pour enrichir le compartiment cellulaire est encore bien plus petite.

Le fait que l'insuline ne modifie pas la cinétique de diffusion du potassium est donc peut-être dû à l'absence de potassium disponible.

Un gain du compartiment cellulaire de l'ordre de grandeur de celui rapporté par SEGRESTAA, dans des conditions semblables chez l'homme, et portant sur une diminution de 20 % du potassium plasmatique, correspondrait à 20 % de 1 % de l'échangeable (1 % représentant l'ensemble du potassium des espaces hydriques extracellulaires).

D'ailleurs, les perfusions de sérum glucosé utilisées ont déjà un effet hypokaliémiant comme l'ont montré FLOCK (1958) chez le chien et COLIN (1953) chez l'homme, ce qui, au moment de l'injection de l'insuline a déjà dû diminuer le potassium disponible.



En conclusion :

1) La diurèse et l'élimination du potassium chez les animaux atteints de diabète alloxanique sont différentes de celles observées chez les animaux normaux.

2) Les effets de faible dose d'insuline sur ces variables sont eux aussi différents.

3) Pourtant, ni de l'animal normal, ni de l'animal atteint de diabète alloxanique, la diffusion du radiopotassium (donc la vitesse de renouvellement du K cellulaire) n'est modifiée par l'injection d'insuline.

- Nous avons interprété ce fait majeur en disant que l'insuline agirait de façon uniforme sur toutes les membranes cellulaires, et que l'espace K cellulaire est uniforme, en ce qui concerne les effets de l'insuline.

*

* *



Quatrième partie

La quatrième partie présente les effets de la surrénalectomie et de l'injection de cortisone, sur la diffusion du radio-potassium.

- CHAPITRE I -

METHODES.

La surrénalectomie était pratiquée par voie dorsale. Après rasage et désinfection de la peau, les incisions étaient pratiquées à la bissectrice de l'angle costolombaire, les surrénales enlevées à la pince sans ligature, et la plaie fermée en deux plan (après recherche de surrénales supplémentaires éventuelles).

Les animaux avaient à leur disposition une solution de chlorure de sodium à 9 %. Une semaine après l'intervention, en pratiquant une mesure de diffusion de ^{42}K (voir la méthode dans la deuxième partie). Après sacrifice, on vérifiait l'absence de surrénale supplémentaire.

La cortisone était injectée dans la tubulure de perfusion à la dose de 6,26 mg d'acétate de cortisone soit 1 heure, soit 2 h 30 après l'administration du traceur.

*

* *



- CHAPITRE II -

CINETIQUE de DIFFUSION de ^{42}K sous l'INFLUENCE de MANNITOL

Le graphique 18 présente les diurèses des animaux témoins et des animaux surrénalectomisés, soumis à une perfusion de mannitol.

Les éliminations d'urine sont différentes ; les animaux surrénalectomisés ont une diurèse bien plus importante que les témoins. Ce fait est en accord avec les données classiques sur les diurèses des animaux surrénalectomisés et la déshydratation fréquente des sujets atteints de la maladie d'Addison.

Le graphique 19 montre les éliminations de K de ces mêmes animaux. Sous l'influence d'une diurèse osmotique, les animaux surrénalectomisés éliminent des quantités de K bien moindres que les animaux normaux. Ce fait concorde aussi avec les données classiques publiées sur l'élimination de K au cours des diverses diurèses. Ainsi, par rapport aux animaux témoins, la diurèse osmotique est augmentée et l'élimination de K diminue.

Le graphique 20 présente la courbe d'élimination de la radioactivité. L'élimination est bien plus faible chez l'animal surrénalectomisé.

Le graphique 21 présente la cinétique de diffusion du ^{42}K exprimée en mEq de potassium échangeable.

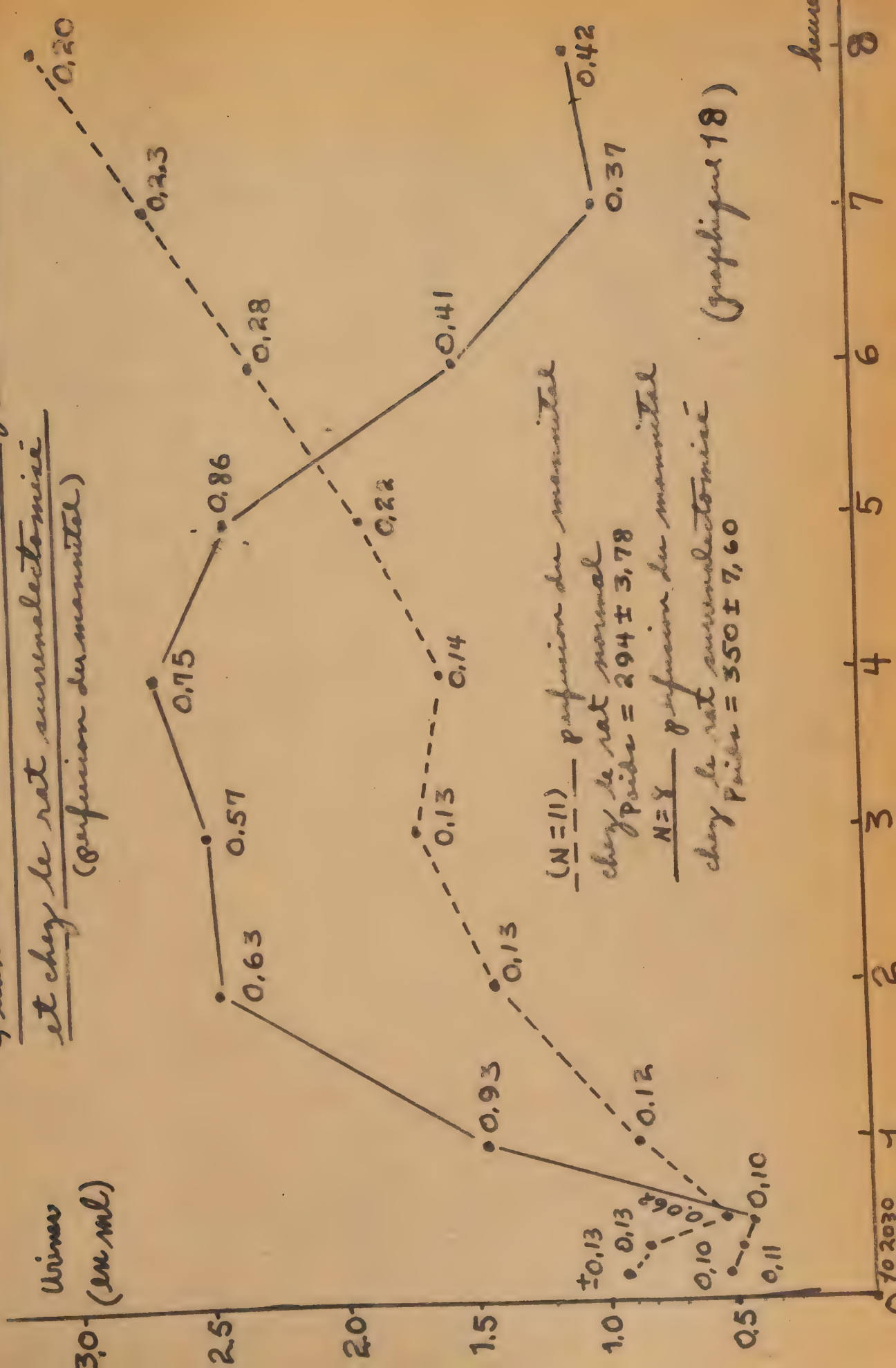
Malgré les différences de bilan d'eau et de potassium, les courbes de diffusion sont très proches pour les deux groupes d'animaux.

Il semble donc que la surrénalectomie ne modifie pas la diffusion du radiopotassium au cours de la diurèse osmotique. Ce fait sera discuté après la revue bibliographique.



Quantité d'urine éliminée chez le rat normal

et chez le rat surrénalectomisé
(perfusion du mannitol)



(N=11) — perfusion du mannitol
chez le rat normal
Poids = $294 \pm 3,78$

(N=8) — perfusion du mannitol
chez le rat surrénalectomisé
Poids = $350 \pm 7,60$

(graphique 18)

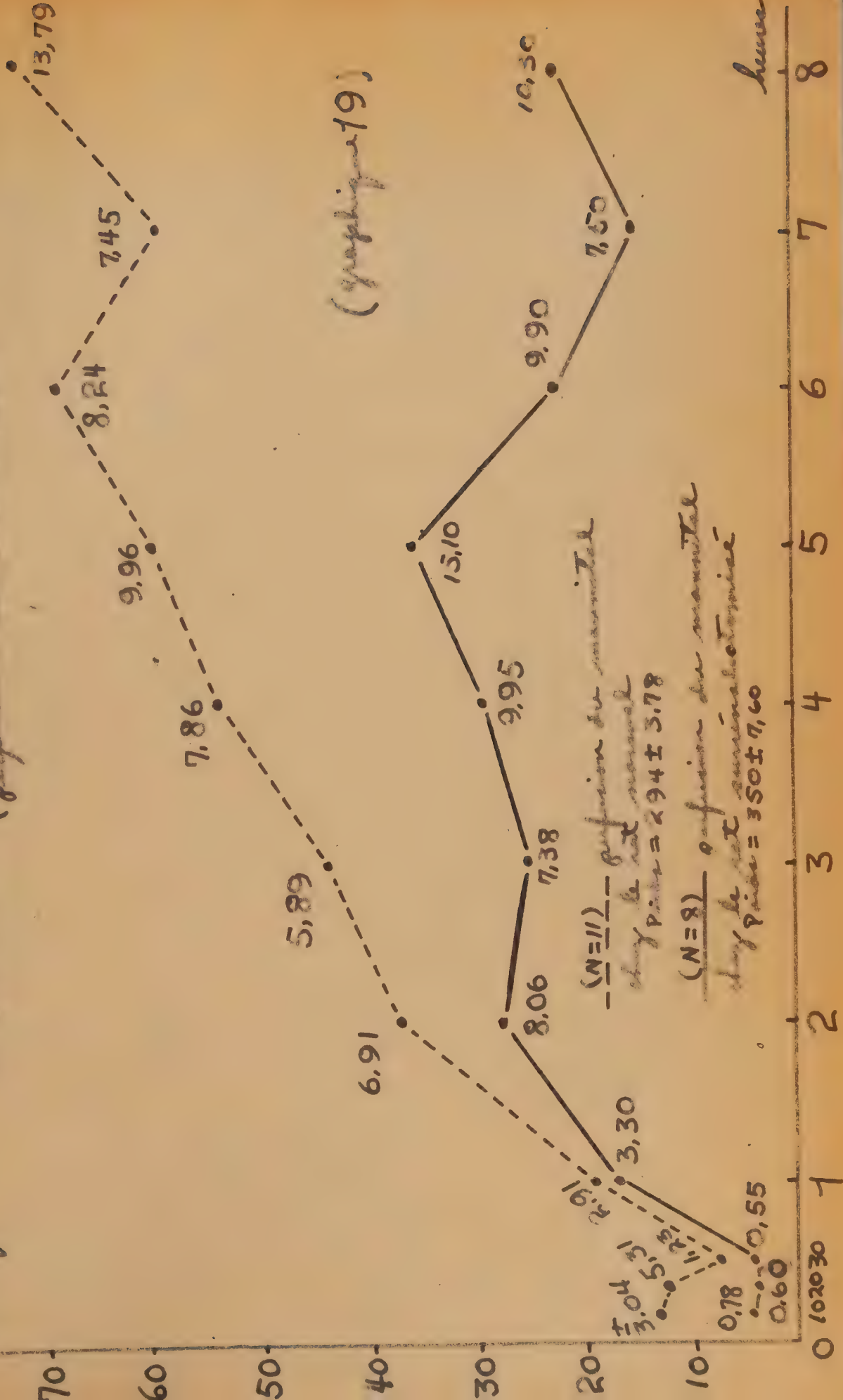
heures

0 1 2 3 4 5 6 7 8



Elimination du Potassium en microéquivalents chez le rat normal et chez le rat surrénalectomisé (perfusion du mannitol)

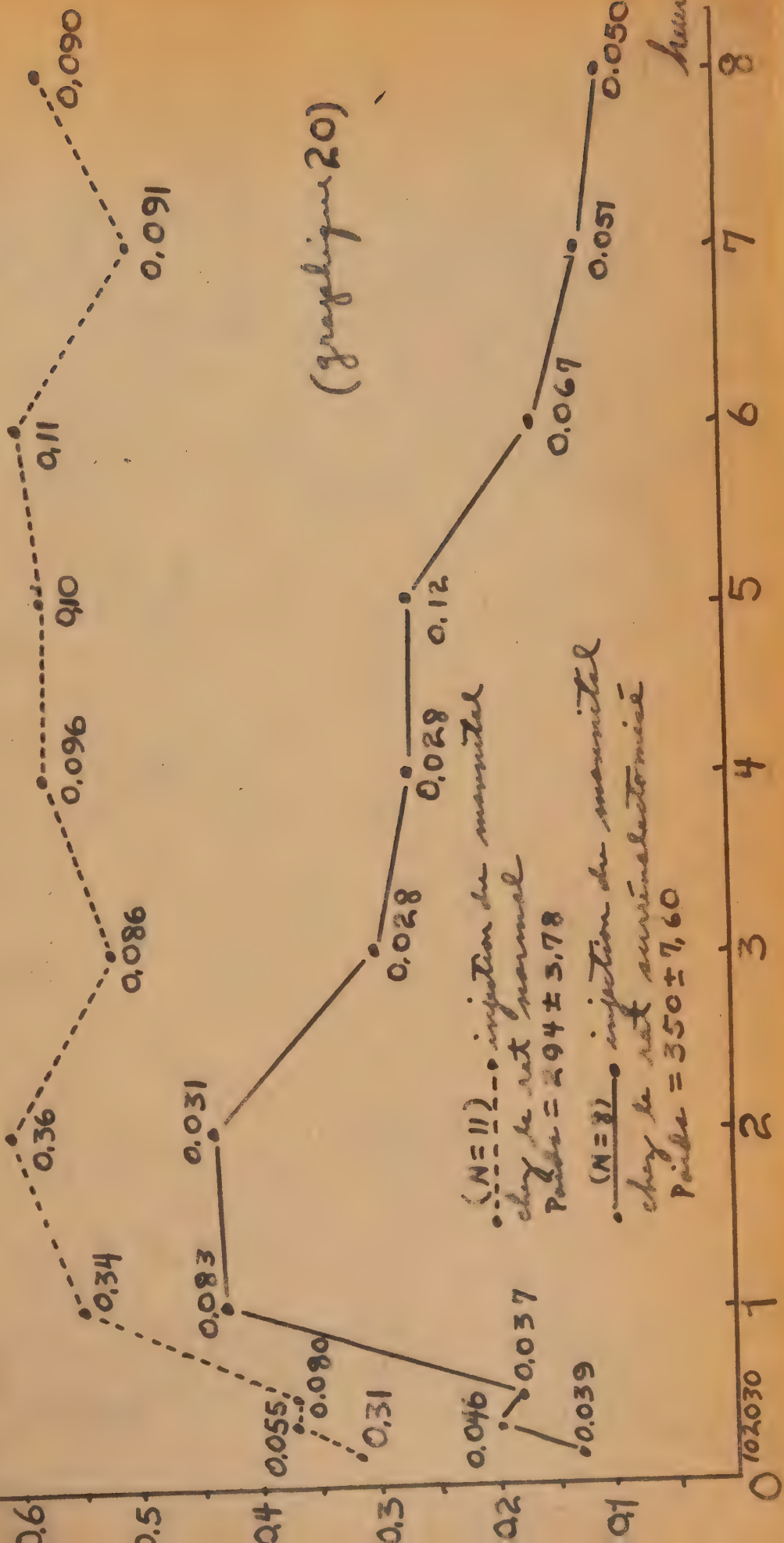
Meq.





Radioactivité éliminée en % de la dose injectée
chez le rat normal et chez le rat surrénalectomisé
 (perfusion du mannitol)

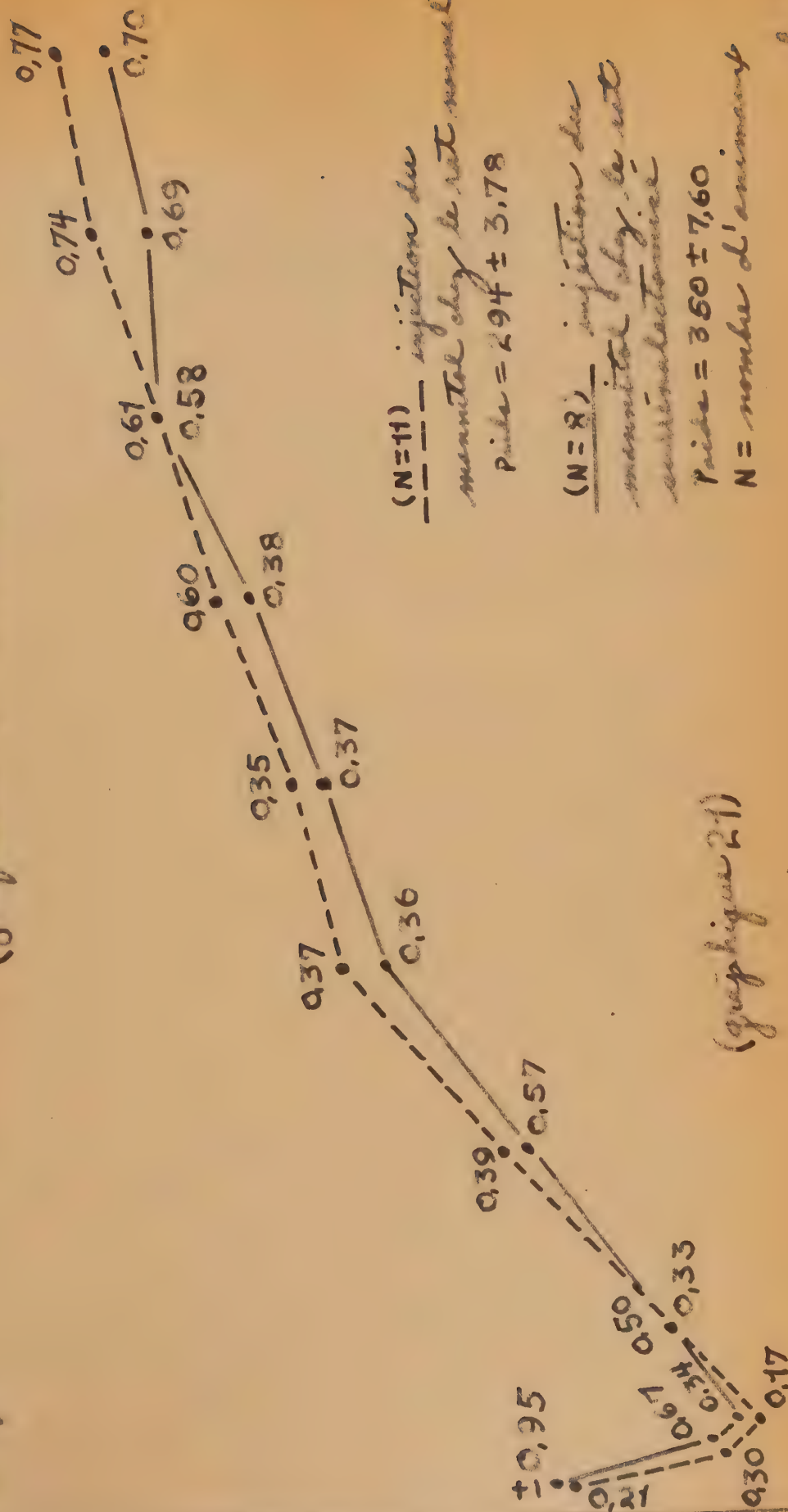
Ra.E.
(en %)
de la dose
injectée





Ké par
animal
mlq.

Cinétique de diffusion de ^{42}K chez le rat
normal et chez le rat surrénaléctomisé
(Perfusion du mannitol)



(N=11) — injection du
mannitol chez le rat normal
Poids = $294 \pm 3,78$

(N=8) — injection du
mannitol chez le rat
surrénaléctomisé
Poids = $350 \pm 7,60$
N = nombre d'animaux

(graphique 21)

heures





- CHAPITRE III -

EFFETS de l'INJECTION de CORTISONE sur la CINETIQUE de DIFFUSION de ^{42}K chez l'ANIMAL SURRENALECTOMISÉ, SOUMIS à une PERFUSION de GLUCOSE à 50 g/litre.

Les quantités d'urine éliminée par les animaux surrénalectomisés sont plus faibles que celles éliminées par les animaux témoins (graphique 22). Or, une même dose de cortisone exerce des effets beaucoup plus importants chez l'animal surrénalectomisé que chez l'animal témoin. Il y a donc un effet antidiurétique de la cortisone.

Le graphique 23 présente les éliminations comparées du potassium. On constate que, chez l'animal surrénalectomisé, l'injection de cortisone faite une heure après celle du traceur, provoque une augmentation de l'élimination, comparable à celle des animaux témoins, alors que l'injection faite 2 h 30 après celle du traceur n'est suivie d'aucun effet kaliurique.

Les courbes d'élimination de la radioactivité (graphique 24) ont la même allure chez les animaux surrénalectomisés et les témoins, l'injection de cortisone ne provoque pas une augmentation de l'élimination du ^{42}K .

Le graphique 25 présente la cinétique de diffusion du ^{42}K . Pour les animaux témoins, l'injection de cortisone quelle que soit l'heure à laquelle elle est faite, ne semble pas amener de modifications. Pour les animaux surrénalectomisés, l'injection précoce normalise la courbe, ou presque, alors qu'une injection plus tardive laisse subsister une différence significative.

ml.

après de 2 injections

après celle du traceur sur
(profondeur de serum pleurée)

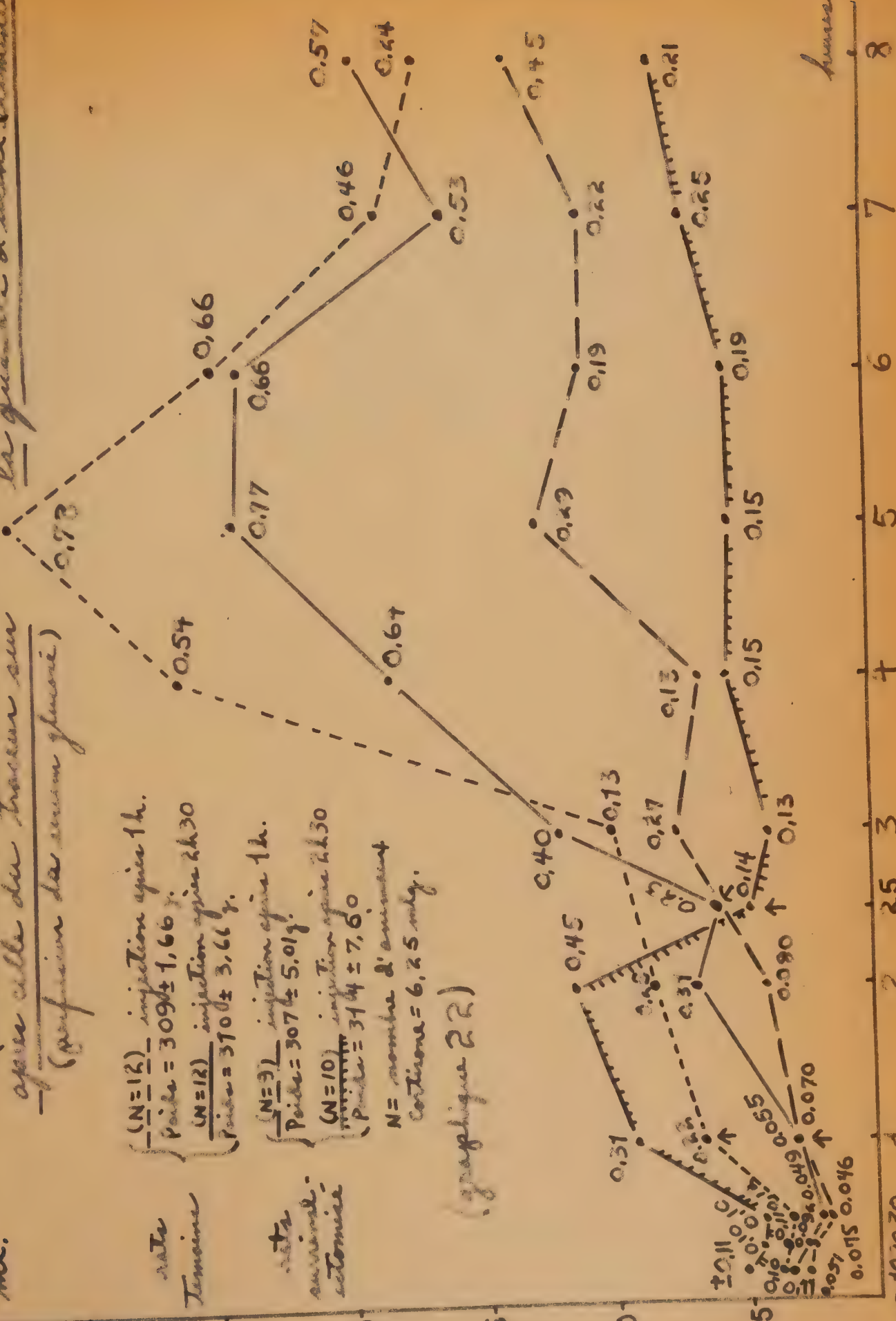
la quantité d'urine éliminée

$(N=12)$ injection après 1h.
 Poids = $309 \pm 1,66$ g.
 $(N=12)$ injection après 2h30
 Poids = $310 \pm 3,66$ g.
 $(N=9)$ injection après 1h.
 Poids = $307 \pm 5,01$ g.
 $(N=10)$ injection après 2h30
 Poids = $314 \pm 7,60$
 N = nombre d'animaux
 Coefficient = $6,25 \text{ mly.}$

rate
Temoine

rate
survivant
ectomisé

(graphique 22)



heures

0 10 20 30

Effet de l'injection de la cortisone 1 heure et 2 heures 30 après celle du traitement en microéquivalents

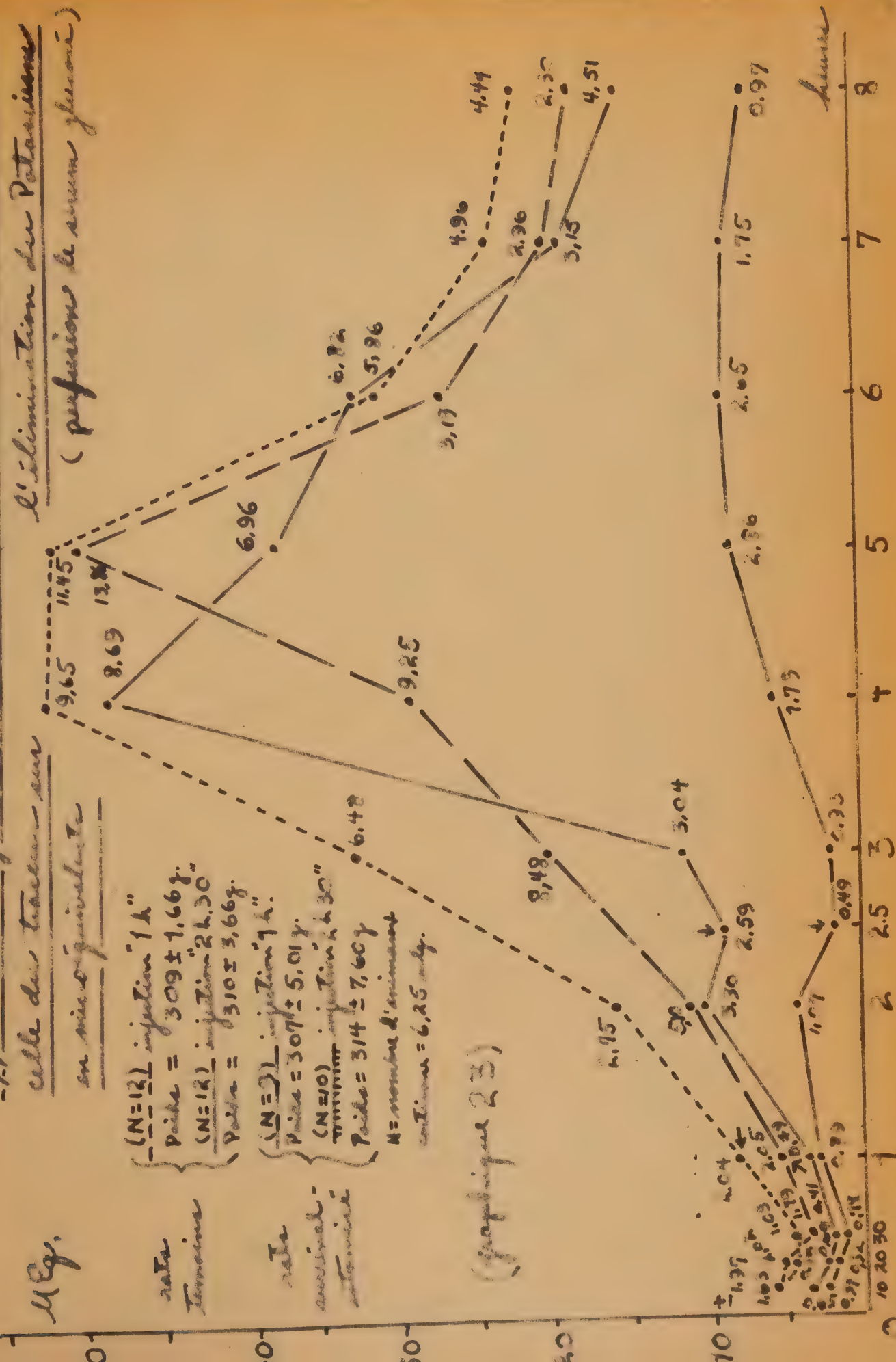
(N=12) injection "1h"
 Poids = 309 ± 1.66
 (N=12) injection "2h30"
 Poids = 310 ± 3.66
 (N=3) injection "1h"
 Poids = 307 ± 5.01
 (N=10) injection "2h30"
 Poids = 314 ± 7.60
 N = nombre d'animaux
 cortisone = 6,25 mg.

(graphique 23)

4 Eq.

rate
 terminale

rate
 survie
 terminale



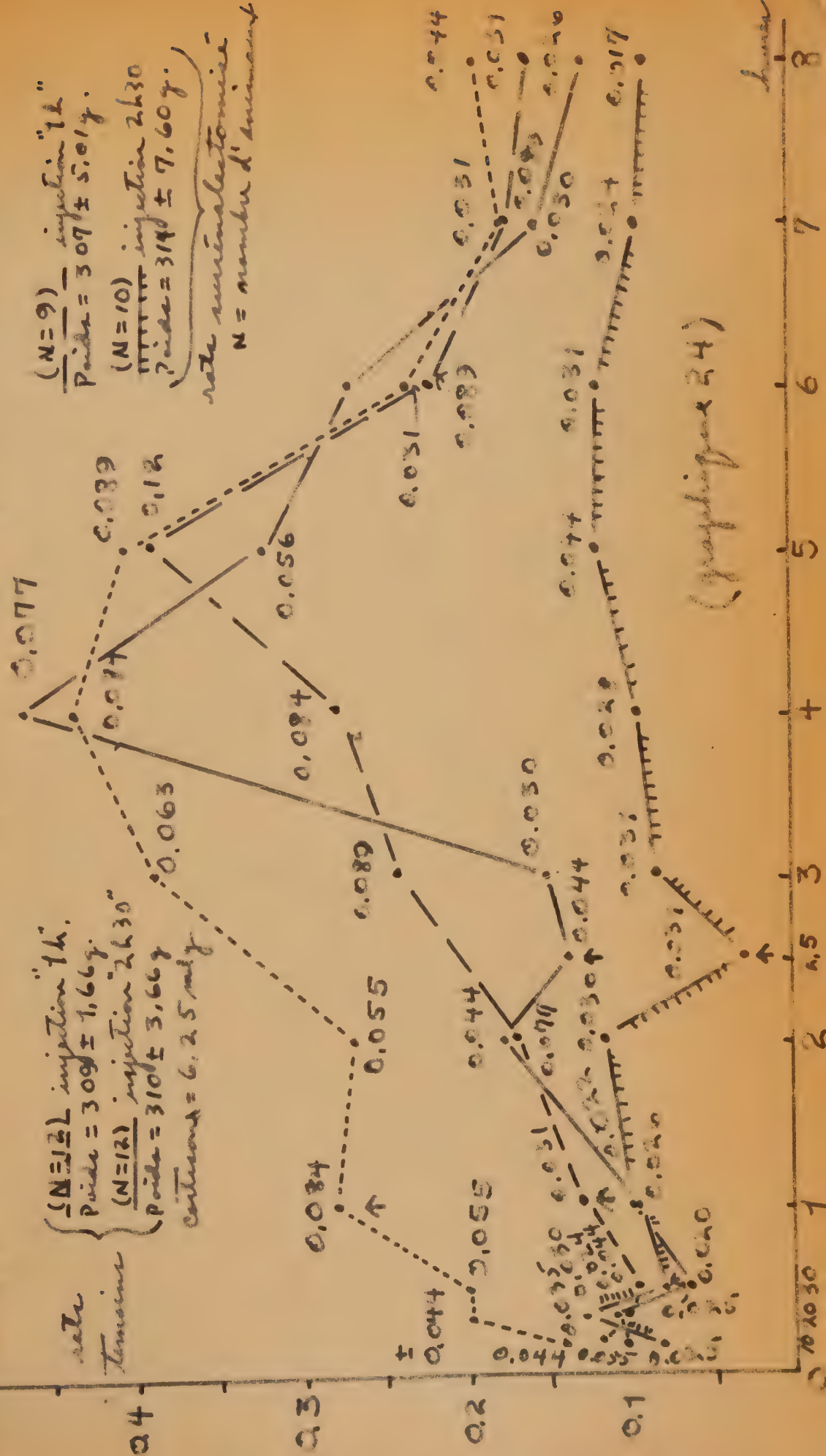
Effet de l'injection de la cortine 1h et 2h.30

Ra. éliminée
en % de la
dose injectée

après celle du traceur sur la radioactivité éliminée
(purification de serum glucose)

rate
Témoin { $(N=12)$ injection "1h."
Poids = $309 \pm 1.66g$
 $(N=12)$ injection "2h.30"
Poids = $310 \pm 3.66g$
Cortisone = $6.25mg$

$(N=9)$ - injection "1h"
Poids = $309 \pm 5.01g$
 $(N=10)$ injection "2h.30"
Poids = $314 \pm 7.60g$
rate minéralectomisée
N = nombre d'animaux



(graphique 24)

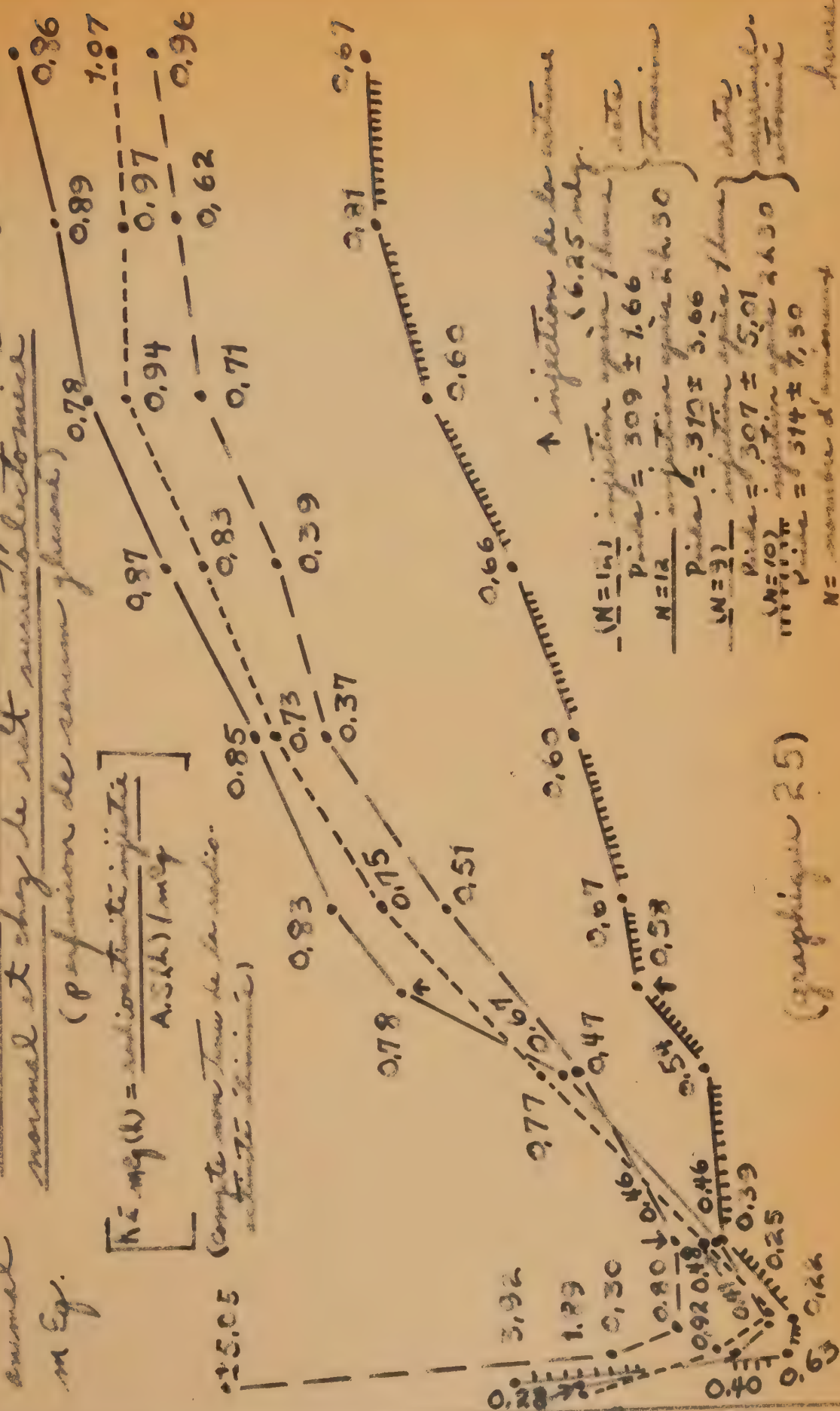
$K \pm$ par
animal
m Eq.

Effet de l'injection de cortisone 1 heure et 3 h 30 après celle
du témoin sur la vitesse de diffusion de ^{42}K chez le rat
normal et chez le rat surrénalectomisé

(Perfusion de serum physiologique)

$$K \pm \text{mg (h)} = \frac{\text{radioactivité injectée}}{A.S (h)} (\text{mEq})$$

(Compte non tenu de la radio-
activité résiduelle)



(graphique 25)

↑ injection de la cortisone
(6.25 mEq.)

(N=12) injection après 1 heure
Poids = 309 ± 1.66

(N=12) injection après 2 h 30
Poids = 312 ± 3.66

(N=10) injection après 1 heure
Poids = 307 ± 5.01

(N=10) injection après 2 h 30
Poids = 314 ± 7.50

N = nombre d'animaux

Donc :

1) Sous perfusion de mannitol, la diffusion de potassium demeure normale chez les animaux surrénalectomisés, même en l'absence de cortisone.

2) Sous perfusion de sérum glucosé, il existe un ralentissement dans les échanges du potassium, surtout lorsque l'injection de cortisone est faite 2 h 30 après celle du traceur.

Ainsi, la conjonction surrénalectomie-perfusion sérum glucosé retarderait la pénétration du K dans le compartiment cellulaire.

*

*

*



- CHAPITRE IV -

DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES et DISCUSSION

Le tableau X présente les principales données bibliographiques concernant les effets de la surrénalectomie et celle de l'injection de cortisone sur les mouvements du K.

CONWAY (1953) a montré, sur le rat, que la surrénalectomie augmente la concentration du muscle en K et que l'injection de cortisone la diminue, cette diminution ayant lieu chez l'animal normal et chez l'animal surrénalectomisé.

Le même auteur travaillant sur le muscle sartorius de grenouille, à l'aide du ^{42}K , in vitro, n'a pas trouvé d'effet de la cortisone sur le mouvement du K.

TREMOLIERES (1954), travaillant chez le rat surrénalectomisé in vivo, a retrouvé la diminution de la concentration du muscle en K après l'injection de cortisone et a montré aussi une diminution de la concentration en K du foie.

SAUTIER (1956) a étudié la cinétique de diffusion du ^{42}K et ^{24}Na chez l'homme. L'injection de cortisone provoque un discret ralentissement de la diffusion du ^{42}K .

JUSTIN-BESANCON (1957) pratique des bilans de Na et K chez des sujets normaux recevant de la cortisone et constate une négativation du bilan de K. Mais le rapport entre le bilan net de K et celui de Na demeure inchangé, ce qui signifierait que la diminution de concentration en K serait parallèle à la diminution de concentration en protéines.

EDMONDS (1960) a trouvé que chez le rat surrénalectomisé, la cortisone ne modifie pas l'élimination de K au cours de perfusion chlorurée sodique.

- Tableau X -

AUTEURS	Années	Sujet	Conditions	Remarque
CONWAY	1953	Rat	Surrénalectomie	Augmentation de la concentration K dans muscle et plasma.
			+ cortisone I.M.	Diminution de la concentration dans muscle et plasma.
		Grenouille (muscle sartorius)	"in vitro" ^{42}K + cortisone	Pas d'effet.
TREMOLIERES	1954	Rat	"in vivo" + cortisone pendant 3 jours surrénalectomisé	Diminution de la concentration K dans foie, plasma et muscle.
SAUTIER JUSTIN-BESANCON	1956	Homme	Cortisone 5 jours per os ($^{42}\text{K} + ^{24}\text{Na}$)	Cinétique de diffusion : cortisone diminue le K, bilan du K négatif mais rapport : Bilan K reste normal Bilan N (aussi négatif) La concentration en K resterait normale.
EDMONDS	1959	Rat	Surrénalectomie + ingestion (ClNa 1 %) + cortisone	La cortisone ne modifie pas l'élimination du K provoquée par la perfusion de ClNa 2,5 %.
HOLMES	1961	Canard	Sonde gastrique	La cortisone ne modifie pas l'excrétion de K.
INGERTY	1963	Rat	Restauration après déplétion K	La cortisone ne modifie pas la pénétration du K.
SIGLER	1965	Rat	Normal et surrénalectomisé Composition du tissu rénal chez des animaux sans boisson, traités à la vasopressine	La concentration rénale en K est abaissée par la surrénalectomie.

HOLMES (1961) trouve, chez le canard recevant de l'eau par sonde gastrique, que la cortisone ne modifie pas l'élimination du K.

HINGERTY (1963) a étudié la restauration des concentrations potassiques après déplétion chez le rat, et a trouvé que la cortisone ne modifie pas, dans ces conditions, la vitesse de pénétration du K.

SIGLER (1965) travaillant sur le rat normal et le rat surrénalectomisé, trouve que, chez des animaux sans boisson et traités à la vasopressine, la concentration rénale en K est plus basse chez des animaux surrénalectomisés.

De cette brève revue bibliographique, on peut tirer les renseignements suivants :

- 1) La cortisone diminue légèrement les concentrations en K des compartiments cellulaires. Cet effet dépend de la durée du traitement cortisonique, comme cela fut montré en particulier par TREMOLIERES (1953).
- 2) Il semble aussi exister une diminution de la vitesse de pénétration du K, mais dans ce domaine, les preuves expérimentales directes manquent.

Comment interpréter les différences observées selon que la diffusion du ^{42}K ait été étudiée sous perfusion de mannitol ou sous perfusion de sérum glucosé ?

En d'autres termes, par quel mécanisme la perfusion de glucose modifie-t-elle, chez l'animal surrénalectomisé, la diffusion du radiopotassium ?

Depuis la description par INGLE (1941) du diabète cortisonique, de très nombreux travaux ont été consacrés à l'influence de la cortisone sur le métabolisme glucidique.

Une revue bibliographique de cette question sortirait du cadre de notre sujet (Voir revue de LOWY, 1963).

En bref, ROUSSEL (1943) a montré que la surrénalectomie augmente les besoins en sucre du rat éviscéré et que la D.O.C.A. normalise ces besoins.

BOUTWELL (1954) a montré que de fortes doses de cortisone, chez la souris, diminuent la consommation du glucose.

DERACHE (1956) a pu mettre en évidence in vivo, sur le foie de rat surrénalectomisé, une néoglycogénèse intense après injection de cortisone.

Le même auteur (1956) a pu montrer que des coupes de foie d'animaux ayant reçu de la cortisone, perdent le pouvoir d'utiliser le glucose du milieu (par référence aux coupes de foie de rats non traités).

Une revue générale de TREMOLIERES (1958) reprend la bibliographie de la question et explique à l'échelon cellulaire et enzymatique, les effets néoglycogénétiques et glycostatiques de la cortisone. On trouve, dans ce travail, les données établissant les modalités de la diminution de l'utilisation du sucre sous l'effet de la cortisone.

MUDGE (1961) observe que, dans des mitochondries en bon état, le potassium n'est échangé que si des oxydations phosphorylantes ont lieu.

TREMOLIERES et coll. (1954) observent que la cortisone diminue le taux des hautes liaisons de phosphore-acido-soluble dans la cellule, en diminuant celui du P inorganique et diminue le taux du potassium cellulaire.

On peut donc penser que la métabolisation très active de glucose, en l'absence de surrénale, met en jeu des systèmes qui ne sont pas ceux qui permettent au potassium de s'échanger, en



soulignant bien que nous n'avons pas les preuves actuellement pour interpréter ce ralentissement de l'échangeabilité du potassium sous la double influence de la surrénalectomie et du glucose.

Conclusion.

- 1) Le fait majeur que nous avons observé est une diminution de plus de 30 % du K échangé en 8 heures sous la double influence de la surrénalectomie et d'une perfusion de glucose.
- 2) La cortisone injectée précocement (1 heure après le ^{42}K) supprime cette anomalie.
- 3) Le mannitol, qui ne semble pas diffuser dans les cellules et qui est excrété en grande partie (POLONOVSKI, 1960), ne fait pas apparaître ce phénomène qui paraît donc lié aux particularités de l'utilisation du glucose sur le rat surrénalectomisé.
- 4) Ce fait peut éclairer la nature des complexes dans lesquels le K apparaît lié dans la cellule.

*

*

*

Cinquième partie

Na ECHANGEABLE chez le RAT

- CHAPITRE I -

METHODE.

La méthode utilisée était la même que pour l'étude de la diffusion du K (voir méthode dans 2ème partie). Les animaux étaient mis sous perfusion de sérum glucosé et la cinétique de diffusion est calculée à partir de l'activité spécifique du Na urinaire.

Par ailleurs, et afin de vérifier la légitimité de l'emploi de l'AS urinaire pour ce calcul, nous avons sacrifié des groupes d'animaux successivement à 1 h., 3 h., 6 h. et 24 h. après l'injection du radiosodium pour pouvoir comparer les AS du Na urinaire et du Na plasmatique.

*

*

*

- CHAPITRE II -

COMPARAISON de l'AS du Na URINAIRE et du Na PLASMATIQUE
en FONCTION du TEMPS.

Le tableau XI présente les AS (exprimées sous la forme du Na échangeable) pour des groupes d'animaux sacrifiés successivement 1 h, 3 h, 6 h et 24 h après l'injection du traceur. A aucun des temps utilisés, il n'existe de différences significatives entre les espaces calculés.

Ainsi, l'AS du Na urinaire représente à tout moment l'AS du Na plasmatique.

Cela s'explique vraisemblablement par les 2 phénomènes suivants :

1) Sous perfusion de sérum glucosé, il n'existe pas de gradient de pression osmotique dans la profondeur rénale, ce qui diminue le Na rénal extratubulaire, et partant, diminue les échanges entre celui-ci et le Na intratubulaire.

2) Le contenu en Na du rein est, de toute façon, petit, tout au moins en comparaison avec le contenu potassique.

*

*

*

- Tableau XI -

Sodium échangeable en fonction du temps chez le rat.

	Urine		Plasma		Poids	N
(M)	Na _e	Na/kg	Na _e	Na/kg		
1 h	11,0 ± 1,20	32,9 ± 3,28	13,0 ± 1,28	39,1 ± 3,56	331 ± 8,46	7
3 h	13,7 ± 1,03	37,2 ± 2,65	11,5 ± 1,12	31,9 ± 2,29	354 ± 17,28	10
6 h	10,4 ± 0,42	32,4 ± 0,40	10,7 ± 0,40	33,8 ± 0,42	319 ± 6,65	10
24 h	11,4 ± 0,58	32,6 ± 0,40	10,9 ± 0,60	31,4 ± 1,57	354 ± 18,23	10
(F)						
24 h	9,6 ± 0,79	35,8 ± 1,87	9,6 ± 0,45	35,8 ± 1,06	271 ± 13,83	6

N = nombre d'animaux
moyenne et écarts-types de la moyenne

(M) = Mâle - (F) = Femelles

- CHAPITRE III -

EVOLUTION du Na ECHANGEABLE en FONCTION du TEMPS

Le graphique 26 présente l'évolution du Na échangeable chez les animaux soumis à une perfusion de sérum glucosé (pour le calcul, voir 1ère partie du chap. I sur le Ké).

Dès la soixantième minute, l'espace de diffusion atteint 80 % de l'espace de diffusion à la 6ème heure.

Ces résultats montrent qu'il existe :

- 1) Un grand compartiment représentant 80 % du Na échangeable et qui est échangé très rapidement.
- 2) Un petit compartiment avec lequel les échanges sont lents.

La signification de ces résultats sera discutée au chapitre IV.

*

*

*

Cinétique de diffusion de 24 sodium chez le rat
sous l'influence d'une diète forcée
 (sérum glucose)

(graphique 26)

N=20

Poids = $324 \pm 8,30$

N = nombre d'animaux





- CHAPITRE IV -

BIBLIOGRAPHIE et DISCUSSION

Le tableau 12 présente quelques données concernant le Na échangeable total publiées dans la littérature.

Selon les espèces et les auteurs, la concentration en Na varie de 30 à 50 mEq Na/kg poids.

En admettant, en première approximation, comme négligeable le Na intracellulaire et le Na osseux (nous y reviendrons) et en admettant une natrémie moyenne de 140 mEq, cette concentration correspond donc à une proportion de 25 à 30 % du liquide extracellulaire dans le poids corporel total. Ces valeurs sont de l'ordre de grandeur de celles obtenues par d'autres méthodes (voir bibliographie de HAXE, 1963).

Dans ce domaine, nos résultats n'apportent donc aucun fait nouveau à part une technique plus simple et plus commode.

Par contre, le graphique 26 a montré qu'il existe un compartiment d'échange lent, non négligeable. Ce phénomène n'a été, jusqu'ici, que peu étudié.

Le tableau 12 bis présente les résultats de la littérature.

KALTREIDER (1941) a montré sur l'homme que l'espace de diffusion augmente un peu entre la 3ème et la 6ème heure et n'est plus guère modifié (ces résultats sont donnés en espace hydrique Na et non pas en Na échangeable).

MOREL (1950) a montré, sur le lapin, que la diffusion du Na se fait avec une grande vitesse et que la cinétique de l'AS avait la forme d'une exponentielle, mais l'intervalle de temps utilisé était compris entre 10 secondes et 20 min. après l'injection du

- Tableau XII -

^{24}Na échangeable

AUTEUR	Années	Espèce	Méthodes	Temps	Na_g/KG
LEVITT	1949	Chien	^{24}Na I.V.	3 h.	46,42 36,0 *)
DAHL	1954	Homme hypertendu Femme hypertendue	^{24}Na I.V.	5 h.	38,8 38,4
O'MEARA	1957	Homme (oedème)	^{24}Na I.V.	8 h et au-delà	54,2
FLEAR	1958	Homme (maladies diverses) Femmes	^{24}Na I.V.	24 h. 24 h.	44,2 44,3
Mac MURRY	1958	Homme Femme	^{24}Na I.V.	24 h.	40,0 38,0
MOORE	1958	Homme	^{24}Na I.V.	24 h.	48,4
EDMONDS	1960	Rats	^{24}Na I.P.	24 h.	46,2
MENEELY	1961	Rats	^{22}Na I.P.	18 h.	46,1
LEMLEY-STONE	1961	Rats	^{24}Na I.P.	5 h.	32,7
DEMANET	1963	Rats	^{24}Na I.P.	15 h.	45,3 (F)
HAXE	1963	Chien	^{24}Na I.V.	24 h.	50,5
NORMAN	1963	Rats (régime pauvre en Na)	^{24}Na I.P.	15 h.	44,9
ROVNER	1963	Homme (jeûne régime normal)	^{22}Na I.V.	24 h.	39,0
CREMER	1964	Homme	^{22}Na I.V.	24 h.	41,0
Nos résultats		Rats (M) Rats (F)	^{24}Na I.P.	24 h.	32,5 35,8

*) Le Na intracellulaire est calculé à partir de l'eau totale, de l'espace inuline et de la concentration plasmatique en Na.
 I.V. = intraveineuse - I.P. = intrapéritonéale
 M = mâle - F = femelle

- Tableau XII bis -

Cinétique de diffusion de sodium échangeable totale

AUTEUR	Années	Espèce	Méthodes	Temps	Na _e mEq/kg
KALTREIDER	1941	Homme	²⁴ Na (à partir du plasma) I.V.	3 h. 6 h. 9 h. 12 h.	17,4 l (d'espace hydrique sodium) 18,1 18,9 18,9
MOREL	1950	Lapin	²⁴ Na I.V.	10" à 20'	Exponentielle (dans l'inter- valle de temps)
JUSTIN- BESANCON SAUTIER	1957	Homme (normal)	²⁴ Na I.V.	30' 1 h. 2 h. 3 h. 20 h.	33,5 36,2 39,6 38,9 44,8
O'MEARA	1957	Homme (oedème)	²⁴ Na I.V.	8 h. 24 h. 32 h. 48 h.	54,2 57,0 57,8 57,0
Nos résultats		Rat	²⁴ Na I.P.	1 h. 3 h. 6 h.	24,8 28,1 31,8

I.V. = intraveineuse

I.P. = intrapéritonéale

traceur.

O'MEARA (1957) a montré, chez l'homme, une faible augmentation, de 5 % approximativement, de l'espace entre la 8ème et la 24ème heure.

La même année, SAUTIER a trouvé une différence de 30 % entre la 30ème minute et la 20ème heure, mais le tiers de cette différence se situait déjà entre la 30ème minute et 1 heure, un autre tiers entre la 1ère et la 2ème heure ; il a ainsi mis en évidence un petit compartiment à renouvellement lent.

Nos résultats, chez le rat, confirment les résultats obtenus chez l'homme par SAUTIER (1957).

Quelle est la nature du Na lentement échangé ? Il ne s'agit certainement pas du Na de compartiment circulant, ni des espaces lacunaires (rappelons néanmoins que des espaces lacunaires pathologiques contiennent du Na lentement échangeable, comme l'a déjà montré KALTREIDER (1941). Chez le sujet normal, il s'agit vraisemblablement d'une part, du Na intracellulaire, d'autre part, du Na osseux.

Pour le Na intracellulaire, LEVITT (1949) en dosant conjointement les espaces de diffusion du Na, du K, de D_2O et de l'insuline, chez le chien, trouve 35 mEq de sodium par litre d'eau intracellulaire. Cette valeur apparaît comme un peu élevée et n'a pas été retrouvée par des recherches plus récentes de HAXE (1963).

Chez le rat, CIER (1958) par une technique déjà citée (voir 1ère partie) trouve 4,3 mEq de Na intracellulaire par kg de poids corporel, le sodium intracellulaire représentant 10 % du sodium total (43 mEq/kg).

Pour le sodium osseux du rat, NORMAN (1963) donne une concentration de 203 mEq/kg d'os frais, dont à peu près la moitié

(115 mEq/kg d'os) est échangeable en 24 heures. En prenant pour le poids d'os frais la valeur de 10,9 % du poids corporel, on retrouve une valeur du Na échangeable osseux proche de 25 % du sodium échangeable total.

En conclusion :

1°) La mesure du Na échangeable peut être faite chez le rat commodément à partir de l'urine.

2°) 80 % de Na échangeable est constitué par le Na d'un compartiment à renouvellement rapide. Il s'agit certainement du Na extracellulaire.

3°) Il est possible de mettre en évidence un petit compartiment à échange lent qui est constitué vraisemblablement par le Na intracellulaire et le Na osseux.

*

*

*

C O N C L U S I O N

1°) Nous avons mesuré le K échangeable total chez le rat par une technique simple et reproductible. La validité de la technique a été vérifiée en comparant les AS des divers compartiments de l'organisme. Les résultats obtenus chez des animaux témoins sont conformes aux données de la littérature.

2°) Nous avons pu montrer que la concentration en potassium échangeable diminue avec l'âge chez le rat normal, de 20 % en un an, et que cette diminution correspond à la diminution de la part qu'occupe la masse cellulaire dans le poids corporel (ce phénomène avait déjà été décrit chez l'homme).

3°) Nous avons pu montrer que l'obésité provoquée par certains régimes hypergras, chez le rat, s'accompagne de masse cellulaire petite pour l'âge de l'animal. Cette donnée peut être rapprochée des constatations similaires faites dans certains cas d'obésités humaines.

4°) Une réduction de 50 % des ingesta provoque chez des animaux de 2 mois, un arrêt de croissance pondérale mais, avec un équilibre normal, masse cellulaire/poids corporel, ce qui est une donnée classique. Si la restriction alimentaire est prolongée, le rapport masse cellulaire/poids corporel ne diminue pas (alors qu'il diminue chez l'animal normalement nourri). Si les animaux sont réalimentés ad libitum, une partie du retard pondéral est définitive, les réserves adipeuses augmentent plus vite que la masse cellulaire et les animaux retrouvent un équilibre masse cellulaire/poids corporel normal pour leur âge.

5°) Des carences vitaminiques du groupe B provoquent, chez le rat, par référence à l'animal normalement nourri, une diminution du potassium échangeable d'une plus grande amplitude que la diminution du poids corporel. Il semblerait donc qu'une carence

vitaminique puisse provoquer un ralentissement de l'accroissement de la masse cellulaire plus grand que le ralentissement de l'accroissement des réserves adipeuses des tissus de soutien.

6°) La cinétique de diffusion du radiopotassium a été mesurée par une technique associant un cathétérisme vésical et une perfusion intraveineuse continue. La légitimité de l'emploi de cette technique a été discutée en comparant l'évolution de l'activité spécifique du potassium urinaire à celle des activités spécifiques du potassium dans plusieurs compartiments corporels.

Dans les conditions utilisées, l'interposition du compartiment potassique rénal introduit une déformation de la courbe de cinétique, mais cette déformation est limitée par la petitesse du compartiment et sa grande vitesse de renouvellement.

7°) La nature de la perfusion utilisée (solution glucosée, solution chlorurée sodique, solution de mannitol) modifie le volume urinaire, l'élimination du potassium et celle de la radioactivité, mais, quelle que soit la perfusion utilisée, pourvu que le volume urinaire soit suffisamment important, on obtient, à partir de l'activité spécifique du potassium urinaire, une représentation reproductible de la diffusion du potassium radioactif.

A la 6ème heure, le potassium échangé représente 60 % du potassium échangeable total.

8°) Un apport potassique pendant la perfusion est suivi d'une augmentation de l'élimination du potassium mais les quantités éliminées demeurent inférieures à la quantité totale injectée. Surtout, la surcharge en potassium semble provoquer une accélération transitoire de la vitesse de pénétration du traceur dans les compartiments cellulaires.

9°) Ni le diabète alloxanique, ni l'injection de doses physiologiques d'insuline chez l'animal normal ou diabétique ne modifient la diffusion du radiopotassium.

Ces données sont en désaccord avec les expériences *in vitro* et cette différence est peut-être liée à l'absence de potassium disponible pour le compartiment cellulaire dans nos conditions expérimentales.

10°) La surrénalectomie augmente le volume urinaire, diminue l'élimination du potassium, mais ne modifie pas la diffusion du radiopotassium au cours de la diurèse osmotique. La cortisone, injectée précocement, normalise la diffusion du radiopotassium chez l'animal surrénalectomisé soumis à une perfusion de sérum glucosé. Par contre, la conjonction surrénalectomie-perfusion de sérum glucosé ralentit notablement le renouvellement du potassium cellulaire. L'explication de ce phénomène nécessitera une expérimentation ultérieure.

11°) L'étude de la diffusion du radiosodium, effectuée par la même technique, a permis de montrer qu'il existe un grand compartiment à renouvellement rapide représentant approximativement 80 % du sodium échangeable et un petit compartiment à renouvellement lent représentant approximativement 20 % de sodium échangeable total. Ce petit compartiment à renouvellement lent correspond vraisemblablement au sodium intracellulaire et au sodium osseux.

*

*

*

B I B L I O G R A P H I E

- ADAMKIEWIEZ, V.W. et FORTIER, A.A. - "Insulin and the concentration of Na + K in the urines of rats".
Ann. ACFAS, 1962, 28 : 16
- AIKAWA, J.K. - "Effect of starvation on exchangeable potassium and tissue ^{42}K content in rabbits".
Proc. Soc. Exptl. Biol., 1951, 78 : 524
- AIKAWA, J.K., FELTS, J.H., TYOR, M.P., HARRELL, G.I. -
"Exchangeable potassium content in disease states".
J. Chim. Invest., 1952, 31 : 743
- ANDERSON, E.C. et LONGHAM, V.A. - "Average potassium concentration of the human body as a fonction of age".
Science, 1959, 130 : 713
- APFELBAUM, M. - "Evolution des grands compartiments physiologiques au cours du jeûne".
Cahiers de Nutrition et Diététique, vol. 1, fasc. 4, 1966, pp. 35-41
- APFELBAUM, M., BARON, P., BIGOT, R. et MEDICI, A. - "Variations du potassium échangeable en fonction du poids chez le rat".
C.R. Soc. Biol., 1964, N° 5, 158 : 975
- APFELBAUM, M. et BRIGANT, L. - "Variation de l'assimilation et de l'excrétion du phosphore selon le taux du phosphore ingéré". J. Physiol. (PARIS) 1963, 55 (4) : 475
- APFELBAUM, M. et MEDICI, A. - "Cinétique de diffusion du potassium radioactif (^{42}K) chez le rat".
J. de Physiol., 1966, 58 : 198, N° 2
- APFELBAUM, M. et TREMOLIERES, J. - "Dépenses énergétiques et masse active chez les obèses".
Nutr. et Dieta, 1965, 7 : 241
- BAILEY, C.C. et BAILEY, O.T. - "The production of diabetes mellitus in rabbits with alloxan".
J. Am. Med. Assoc., 1943, 122 : 1165
- BERLINER, R.W., KENNEDY, T.J. Jr., HILTON, J.G. - "Renal mechanism for K excretion".
Am. J. Physiol., 1950, 162 : 348
- BLACK, D.A.K., DAVIS, H.E.F. et EMERY, E.W. - "The disparal of radioactive K injected intravenously".
Lancet, 1955, May 28, 1097

- BLAXTER, L.K. et WOOD, W.A. - "The nutrition of the young ayrshire calf" 9, "Composition of the tissues of normal and dystrophic calves".
Brit. J. Nutrition, 1952, 6 : 144
- BOLING, E.A. et LEPKIND, J.B. - "Body composition and serum electrolyte concentration".
J. Appl. Physiol., 1963, 18 (5) : 943
- CHEEK, D.B. et WEST, C.D. - "Alterations in body composition with sodium loading and potassium restriction in the rat : the total body Na, N, Mg, Ca".
J. Clin. Invest., 1956, 35 : 763
- BOUTWELL, R.K. et CHIANG, R. - "The acute effect of cortisone treatment on the utilization of glucose by the mouse".
Arch. Biochem. et Biophys., 1954, 50 : 461
- CIER, J.F., CIER, A., KLEPPING, J.K. - "La répartition intra et extracellulaire des Ions Na^+ + K^+ chez le rat".
C.R. Soc. Biol., 1958, 152 (7) : 1138
- COLLIN, J. - "Influence de l'hyperglycémie provoquée sur la kaliémie et la phosphatémie".
Ann. Biol. Clin., 1953, 11 : 165
- CONWAY, E.J. et HINGERTY, D. - "A comparison of the effects of cortisone and desoxicorticosterone on various aspects of organic and inorganic metabolism".
Biochem. J., 1953, 55 : 447
- CORSA, L., OLNEY, J.M., STEENBURG, R.W., BOLL, R.W., MCAREE, F.D. - "Exchangeable potassium measured by isotope dilution".
J. Clin. Invest., 1950, 29 : 1280
- CREMER, M. et TOUSSAINT, Ch. - "Mesures simultanées de l'eau totale, Na et K en clinique".
Acta Clin. Belge, 1964, 19 : 116
- DAHL, L.K., STALL, B.G.^{III}, CATZIAS, G.C. - "Metabolic effects of marked Na restriction in hypertensive patients : Changes in total exchangeable Na et K".
J. Clin. Invest., 1954, 33 : 1397
- DEAN, R.B., NOONAN, T.R., HAEGE, L. et FENN, W.O. - "Permeability of erythrocytes to radioactive potassium".
J. Gen. Physiol., 1941, 24 : 353
- DEBRAY, C., ROUX, M., TREMOLIERES, J., SAUTIER, C., HARDOUN, J.P. - "L'étude de la sécrétion pancréatique chez l'homme, avec l'aide de radioéléments ^{24}Na et ^{42}K ".
Rev. Franç. Etud. Clin. Biol., 1964, 9 : 516

- DEMANET, J.C. - "Mesure de l'échangeable sodium et potassium chez le rat".
Rev. Franç. Etud. Clin. Biol., 1964, 9 (9) : 871
- DERACHE, R., TREMOLIERES, J., GRIFFATON, G. et LOWY, R. -
"Effets de la cortisone et de la surrénalectomie sur les formes de stockage des glucides : sur la vitesse de pénétration dans les coupes du foie du rat".
Ann. d'Endocrin., 1956, 17 (6) : 758
- DERACHE, R., TREMOLIERES, J., GRIFFATON, G. et LOWY, R. -
"Effets de la cortisone et de la surrénalectomie sur les premières étapes de la glycolyse anaérobie chez le rat".
Bull. Soc. Chim. Biol., 1956, 38 (12) : 1457
- DICKER, S.E. - "Renal excretion of sodium and potassium in rats".
J. Physiol., 1948, 107 : 8
- DUFF, G.L. et STAR, H. - "Experimental alloxan diabetes in hooded rats".
Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med., 1944, 57 : 260
- DUNN, J.S., SHEEHAN, H.L., Mc LETCHIE, N.G.B. - "Nécrosis of Ilets de Langerhans produced experimentally in the rabbit".
Lancet, 1943, 1 : 484
- D'SILVA, J.L. et NEIL, M.W. - "The fate of radioactive potassium chloride administered intraperitoneally or intravenously to rats".
Biochem. J., 1951, 49 : 222
- EDMONDS, C.J. - "Sodium excretion in the adrenalectomized rat after intravenous saline infusion".
J. Endocrinology, 1960, 20 (2) : 112
- EDELMAN, I.S., LEIBMAN, J., O'MEARA, M.P., BIRKENFIELD, L.W. -
"Interrelations between serum sodium concentration, serum osmolality and total exchangeable sodium, total exchangeable potassium and total body water".
J. Clin. Invest., 1958, 37 : 1236
- ELKINTON, J.R. et WIDDOWSON, E.M. - "Effet of chronic undernutrition on body composition in the rat".
Metabolism, 1959, 8 : 404
- EMERY, E.W., HOLMES, R., DAVIES, H.E.S. et BLACK, D.A.K. -
"Renal uptake of radioactive potassium as studied in the rabbit".
Clin. Sci., 1955, 14 : 241
- FENN, W.O., NOONAN, T.R., MULLINS, L.J. et HAEGE, L. - "Exchange of radioactive with body potassium".
Am. J. Physiol., 1941, 135 : 149

- FLEAR, C.T.G., CAWLEY, R., QUINTON, A., COOKE, W.T. -
"The simultaneous determination of total exchangeable sodium and potassium and its significance with particular reference to congestive cardiac failure and the Steatorrhoea syndrome".
Clin. Sci., 1958, 17 : 81
- FLOCK, E., BOLLMAN, J.L., MANN, F.C., KENDALL, E.C. - The effect of the intravenous injection of glucose and other substances on the concentration of potassium in the serum of the dog.
J. Biol. Chem., 1938, 125 : 57
- FORBES, G.B., GALLUP, J., HURSH, J.R. - "Estimation of total body fat from K^{40} content".
Science, 16 June 1961, 133 : 1918
- GINSBURG, J.M., WILDE, W.S. - "Distribution kinetics of intravenous radiopotassium".
Am. J. Physiology, 1954, 179 : 63
- GOLDNER, M.G., GOMORI, G. - "Alloxan diabetics in the dog".
Endocrinology, 1943, 33 : 297
- GOLDNER, M.G., GOMORI, G. - "Mechanism of the diabetogenic action of alloxan".
Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med., 1944, 55 : 73
- GOMORI, G. et GOLDNER, M.G. - "Production of diabetes mellitus in rats with alloxan".
Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med., 1943, 54 : 273
- GOURLLEY, D.R.H. et BETHEA, M.D. - "Insulin effect on adipose tissue sodium and potassium with or without glucose".
Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med., 1964, 115 (3) : 321
- GOURLLEY, D.R.H. - "Effect of insulin on potassium exchange in normal and ouabain treated skeletal muscle".
J. Pharmacol. and Exptl. Ther., 1965, 148 (3) : 339
- GREEN, R.M., Mc NEILL, K.G. et ROBINSON, G.A. - "The distribution of potassium and caesium 137 in the calf and the pig".
Can. J. Biochem. Physiol., 1961, 39 : 1021.
- GREENE, R.W. et SAPIRSTEIN, L.A. - "Total body sodium, potassium and nitrogen in rats made hypertensive by subtotal nephrectomy".
Am. J. Physiol., 1952, 169 : 343
- GREENBERG, D.M., JOSEPH, M., COHN, W.E., TUFTS, E.V. -
Science, 1938, 87 : 438
- GREENBERG, D.M., INTRUCK, J.M. -
Ann. Rev. Biochem. Stanford Univ., 1939

- GUINNEBAULT, M. - "Les modalités de l'excrétion rénale de l'eau : comportement du potassium⁴² au cours de son passage vasculaire à travers le rein".
J. Physiol. (Paris), nov.-déc. 1964, 56 (6) : 1-118
- HAHN, L.A., HEVESY, G., RIBLE, O.H. - "Do the potassium ions inside the muscle cells and blood corpuscles exchange with those present in the plasma ?".
Nature, 1939, 143 : 1021 ; Biochem. J., 1939, 2 :
- HARD, W.L., CARR, C.J. - "Experimental diabetes produced by alloxan".
Proc. Soc. Exptl. Biol. et Med., 1944, 55 : 214
- HARRISON, H.E., DARROW, D.C., YANET, H. - "The total electrolyte content of animals and its probable relation to the distribution of body water".
J. Biol. Chem., 1936, 113 : 515
- HAXHE, J.J. - "La composition corporelle normale".
Ed. ARSCIA S.A., Belgique, 1963, 1 à 351
- HINGERTY, D. - "Changes in muscle composition during potassium depletion and restoration".
Irish J. Med. Sci., 1963, 452 : 375
- HOLMES, W.N. et ADAMS, B.M. - "Effect of adreno-cortical and neurophysical hormones on renal excretion in water-loaded ducks".
Endocrinology, 1963, 73 (1) : 5
- HUTH, E.J. et ELKINTON, J.R. - "Effect of acute fasting in the rat on water and electrolyte content of serum and muscle and total body composition".
Am. J. Physiol., 1959, 196 : 299
- INGLE, D.J., THORN, A. -
Am. J. Physiol., 1941, 132 : 170
- JOSEPH, M., COHN, W.E., GREENBERG, D.M. - "Studies in mineral metabolism with the aid of artificial radioactive isotopes".
"Absorption, distribution and excretion of potassium".
J. Biol. Chem., 1939, 128 : 673
- JUSTIN-BESANCON, L., SAUTIER, C., TREMOLIERES, J., LAMOTTE, M. et LAMOTTE-BARILLON, S. - "Etude de la diffusion du ⁴²K comparée à celle du Na chez l'homme".
J. Pathol. Biol., 1957, 8 : 2327
- JUSTIN-BESANCON, L., LAMOTTE, M., LAMOTTE-BARILLON, S., TREMOLIERES, J., PASCHOUD, J. - "Effets de la cortisone et de la Delta-cortisone sur les bilans d'azote, de sodium et de potassium de l'homme".
J. Pathol. Biol., 1957, 8 : 2337

- KALTRIEDER, N.L., MENEELY, G.R., ALLEN, J.R. et BALE, W.F. -
"Determination of the volume of the extracellular fluid of
the body with radioactive sodium".
J. Exptl. Med., 1941, 74 : 569
- KIRTON, A.H. - "Relationship between potassium and body composition".
Ann. N.Y. Acad. Sci., 26 sept. 1963, 110 : 221
- LAZAROW, A. -
Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med., 1946, 61 : 441
- LEMLEY-STONE, J.D., DARBY, W.J., MENEELY, G.R. - "Effect of dietary Na/K ratios in rats".
Am. J. Cardiology, 1961, 8 : 748
- LEMONNIER, D. - "Etude de quelques phénomènes physiologiques caractérisant l'obésité nutritionnelle du rat et de la souris".
Thèse, Paris 1966.
- LEVITT, M.F., GAUDINO, M. - "Use of radioactive isotopes to measure intracellular cation concentrations in the normal dog".
Am. J. Physiology, 1949, 159 : 67
- LJUNGGREN, H., IHKOS, D., LEIF, R. - "Basal metabolism in women with obesity and anorexia nervosa".
Brit. J. Nutr., 1961, 15 : 21
- LOWY, R. et MANCHON, Ph. - "Données récentes sur le mécanisme d'action de l'insuline et de la cortisone au niveau de la cellule".
Prob. Actuel Endocrinol. Nutrit., 1963, 7 : 235
- LUKENS, F.D.W. - "Alloxan diabetes".
Physiol. Rev., 1948, 28 : 304
- Mc MURRY - "Body composition : simultaneous determination of several aspects by the dilution principle".
Metabolism, 1958, 7 : 651
- MANERY, J.F., FISHER, K.C., GOURLEY, D.R.H., WILSON, D.L. et TAYLOR, M.F.J. -
Biol. Bull. Woods Hale, 1950, 99 : 312
- MANERY, J.F., GOURLY, D.R.H. et FISHER, K.C. -
Can. J. Biochem. and Physiol., 1956, 34 : 893
- MENEELY, G.R., LEMLEY-STONE, J.D., DARBY, W.J. - "Changes in blood pressure and body sodium of rats fed Na and KCl".
Am. J. Cardiology, 1961, 8 : 527

- MOORE, F.D., Mc MURRY, J.D., PARKER, H.V. et MAGNUS, L.C. -
 "Body composition : total body water and electrolytes ;
 intravenous and extravascular phase volumes".
 Metabolism, 1956, 5 : 447
- MOREL, F.F. - "Techniques de la mesure des échanges capillaires
 à l'aide des indicateurs radioactifs".
 Helvet. Physiol. et Pharmacol. Acta, 1950, 8 :
- MUDGE, G.H., AMES, A. III, FAULKS, J. et GILMAN, A. - "Effect
 of drugs on renal secretion of potassium in the dog".
 Am. J. Physiology, 1950, 161 : 159
- NOONAN, T.R., FENN, W.O., HAEGE, L. - "The distribution of injected
 radioactive potassium in rats".
 Am. J. Physiology, 1941, 132 : 474
- NORMAN, N. - "The participation of bone in Na + K metabolism of
 the rat". "Simultaneous determination of the exchangeable
 body Na + K and the exchangeable fractions of these ions in
 bone in normal rats".
 Acta Physiol. Scand., 1963, 57 : 363
- O'MEARA, M.P., BIRKENFIELD, L.W., GOTCH, F.A., EDELMAN, E.
 "The equilibration of radiosodium (^{24}Na), radiopotassium
 (^{42}K) and deuterium oxide (D_2O) in hydropic human subjects".
 J. Clin. Invest., 1957, 36 : 784
- POLONOVSKI, M. - "Enzyme et métabolisme".
 Biochimie médicale, fasc. 2, Masson et Cie, 1960,
 p. 137
- PRAHL, J.W. et STEENROD, W.J. Jr. - "Production of alloxan diabetes
 and keto-acidosis in the laboratory rat".
 Diabetes, 1965, 14 (5) : 289, Eng.
- ROVNER, D.R. et COHN, J.N. - "A simple and precise method for
 the simultaneous measurements in man of plasma volume, Na^+ ,
 Na^+ and K^+ ".
 J. Lab. Clin. Med., Sept. 1963, 62 : 492
- RUSSEL, J.A. - "The adrenals and hypophysis in the carbohydrate
 metabolism of the eviscerated rat".
 Am. J. Physiol., 1943, 140 : 98
- SAUTIER, C., TREMOLIERES, J., LAMOTTE-BARILLON et MASSIAS, F. -
 "Vitesse de diffusion du potassium comparée à celle du sodium
 dans l'organisme humain. Influence des hormones sur-
 rénales".
 C.R. Soc. Biol., 24 nov. 1956, 150 (2) : 1920

- SAUTIER, C., TREMOLIERES, J. et LAMOTTE-BARTILLON, S. - "Vitesses d'expansion de l'espace potassique par rapport à l'espace sodique : effets de certains corticoïdes".
C.R. Soc. Biol., 1957
- SAUTIER, C. - "Mesure des vitesses de diffusion du sodium et de potassium, chez l'homme, à l'aide des radic-éléments".
Thèse, 1958, pp. 1-106. Imp. DECLUME, LOIS-le-SAUNIER
- SINGLER, M.H., FORREST, J.N. Jr., ELKINTON, J.R. - "Renal concentrating ability in the adrenalectomized rat".
Clin. Sci., 1965, 28 : 29
- SPRAY, C.M. et WIDDOWSON, E.M. - "The effect of growth and development on the composition of mammals".
Brit. J. Nutrit., 1950, 4 : 332
- SOLOMON, A.K. -
- TALSO, P.J., MILLER, C.E., CARBELLA, A.J., VASQUEZ, I. -
"Exchangeable potassium as a barometer of body composition".
Metabolism, 1960, 9 : 456
- TREMOLIERES, J. - Interventions de quelques hormones stéroïdes dans les équilibres cellulaires et tissulaires".
Thèse, Faculté des Sciences, 1954
- TREMOLIERES, J., DERACHE, R., GRIFFATON, G. - "Effets de la cortisone et de la surrénalectomie sur les variations conjuguées du Na, du K et de quelques fractions phosphorées dans le foie et le muscle du rat".
Ann. Endocrinol., 1954, 15 (6) : 836
- TREMOLIERES, J., DERACHE, R. et LOWY, R. - "Effets métaboliques de la cortisone".
Pathol. Biol., 1958, (21-22) p. 1729
- TREMOLIERES, J., BONFILS, S. et APFELBAUM, M. - "Vues actuelles sur le concept de compartiment corporel".
Ann. Nutrit. et Aliment., 1963, 17 (3) : 17
- TREMOLIERES, J. et APFELBAUM, M. - "Dépenses énergétiques et masse active chez l'obèse".
Atti Del IV Convegno Internazionale sui lipidi alimentari, Sept. 1964, 259 : 270
- WALKER, W.G. et WILDE, W.S. - "Kinetics of radiopotassium in the circulation".
Am. J. Physiol., 1952, 170 : 401

WIDDOWSON, E.M. et Mc CANCE, R.A. - "The effects of chronic undernutrition and of total starvation on growing and adult rats".

Brit. J. Nutrition, 1956, 10 : 363

ZIERLER, K.L. et RABINOWITZ, D. - "Roles of insulin and growth hormones, based on studies of forearm metabolism in man".

Medicine, 1963, 42 : 358

ZIERLER, K.L. et RABINOWITZ, D. - "Effect of very small concentrations of insuline on forearm metabolism. Persistence of its actions on potassium and free fatty acids without its effect on glucose".

J. Clin. Invest., 1964, 43 (5) : 950

-:-:-:-:-

R E G I M E SAPPENDICE I.

Régime normal donné à des animaux témoins :

- farine	60 grammes
- caséine	13 "
- cellulose	10 "
- saindoux	2 "
- huile de maïs	1 "
- vitamines lipo-solubles	
A	250.000 U.I.
K	10 mg
E	40 mg
- Mélange salin	
citrate de Na	94 grammes
citrate de K	65 "
sulfate de Mg	12 "
carbonate de Mg	17,8 "
carbonate de Ca	110,0 "
CO ₃ K ₂	2,5 "
PO ₄ H ₂ K	2,0 "
- vitadone	1 goutte
- méthionine	0,10 g
- lysine	0,15 "
- gélatine	2 "
- vitamines hydro-solubles du groupe B pour 1.000 ml H ₂ O	
polyvitamines (complexe B)	3 grammes ²
B ₁₂	2 mg
acide paraamino benzoïque	12,5 g
foldine	75 mg
biotine	30 mg
plus vitamines C	2,5 g

Ce même régime était donné à un autre groupe d'animaux mais la quantité était diminuée de moitié pour provoquer un état de dénutrition.

APPENDICE II.

Régime obèse

- farine	21	grammes
- caséine	33	"
- vitamines lipo-solubles		
A	0	
K	0	
E	0	
- mélange salin		
citrate de Na	186,6	"
citrate de K	129	"
PO_4H_2K	286	"
phosphate tricalcique	123	"
carbonate de Mg	33,3	"
carbonate de Ca	218	"
sulfate de Mg	24	"
- vitamines hydro-solubles du groupe B		
tiamine	1,5	mg
riboflavine	1,5	"
pyridoxine	1,0	"
acide pantothénique	2,5	"
vitamines PP	5,0	"
amidon	q.s.	

L'augmentation de la quantité de beurre assurait une croissance pondérale des animaux étudiés.

(voir LEMONNIER, 1966)

APPENDICE III.

Composition du régime des tablettes ratigènes

T.D.N.	67,3 grammes
protéines	26,0 "
matières grasses	5,0 "
matières cellulosiques	4,0 "
matières minérales	8,0 "
dont : calcium	1,16 "
phosphore	1,04 "
ClNa	0,19 "
ClK	0,63 "

Vitamines (minima aux 100 kg)

Vitamine A	255.000 U.I.
Vitamine D	125.000 U.I.
Vitamine B ₁	50.000 µg
Vitamine B ₂	400.000 µg
acide nicotinique	200.000 µg
pantothénate de calcium	80.000 µg
chlorure de choline	7.200.000 µg
Vitamine K	20.000 µg
Vitamine E	20.000 µg

<u>FORMULE</u> :	Céréales	35 %
	Issues	7 %
	Tourteaux Expellers	10 %
	Farine d'origine animale	37 %
	Activateurs de croissance	6 %
	Composé minéral vitaminisé	5 %
	(Oligo-sels, P., Ca, NaCl	
	vitamines A, D)	

Arginine	1,32 %
Cystine	0,28 %
Lysine	1,45 %
Méthionine	0,46 %
Tryptophane	0,48 %

APPENDICE IV.

est celui consacré à la bibliographie.

Poids

Courbe de croissance des animaux témoins et des animaux dénutris
et réalimentés

500

Témoins

400

300

Réalimentés

200

Dénutris

100

1

2

3

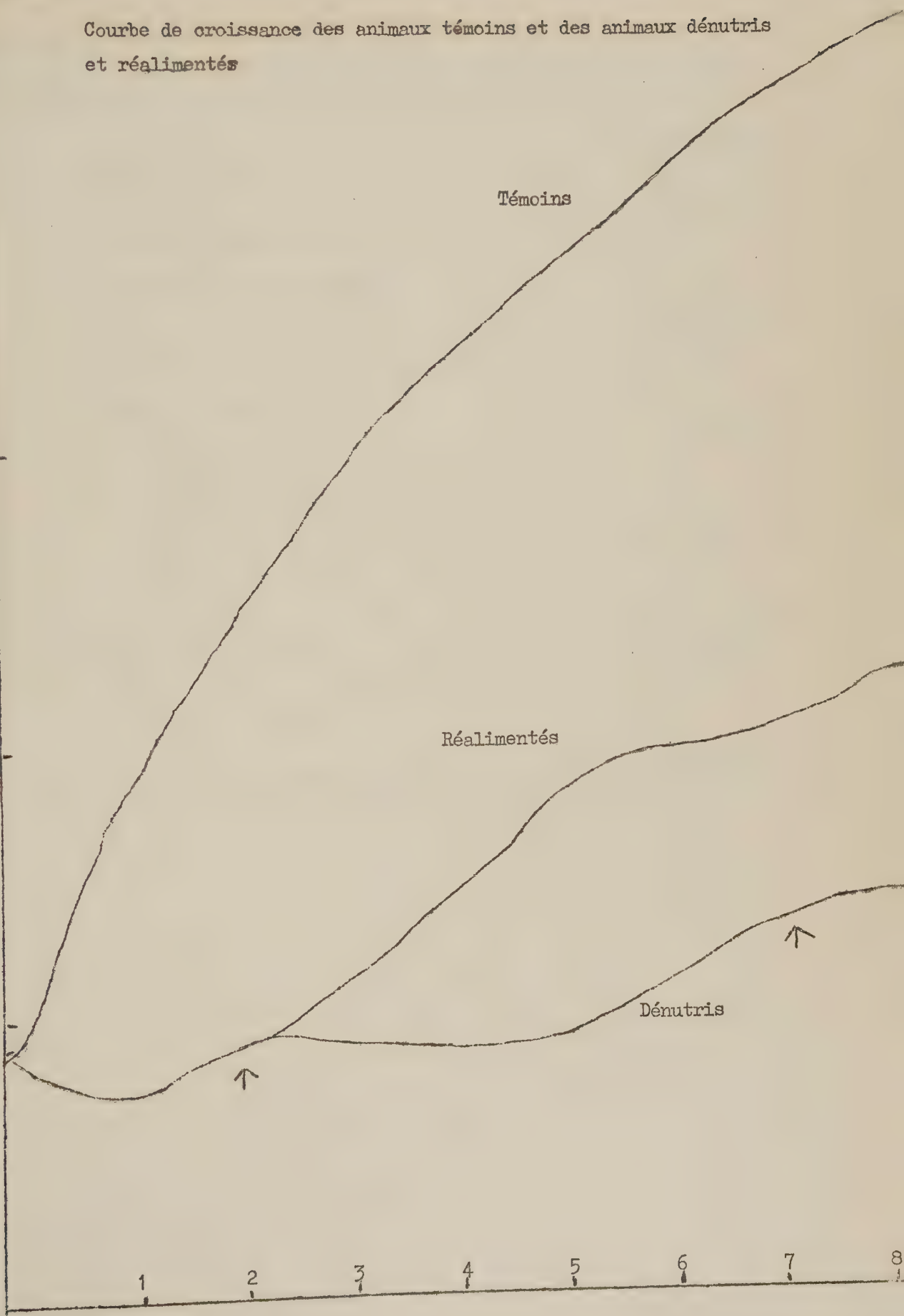
4

5

6

7

8



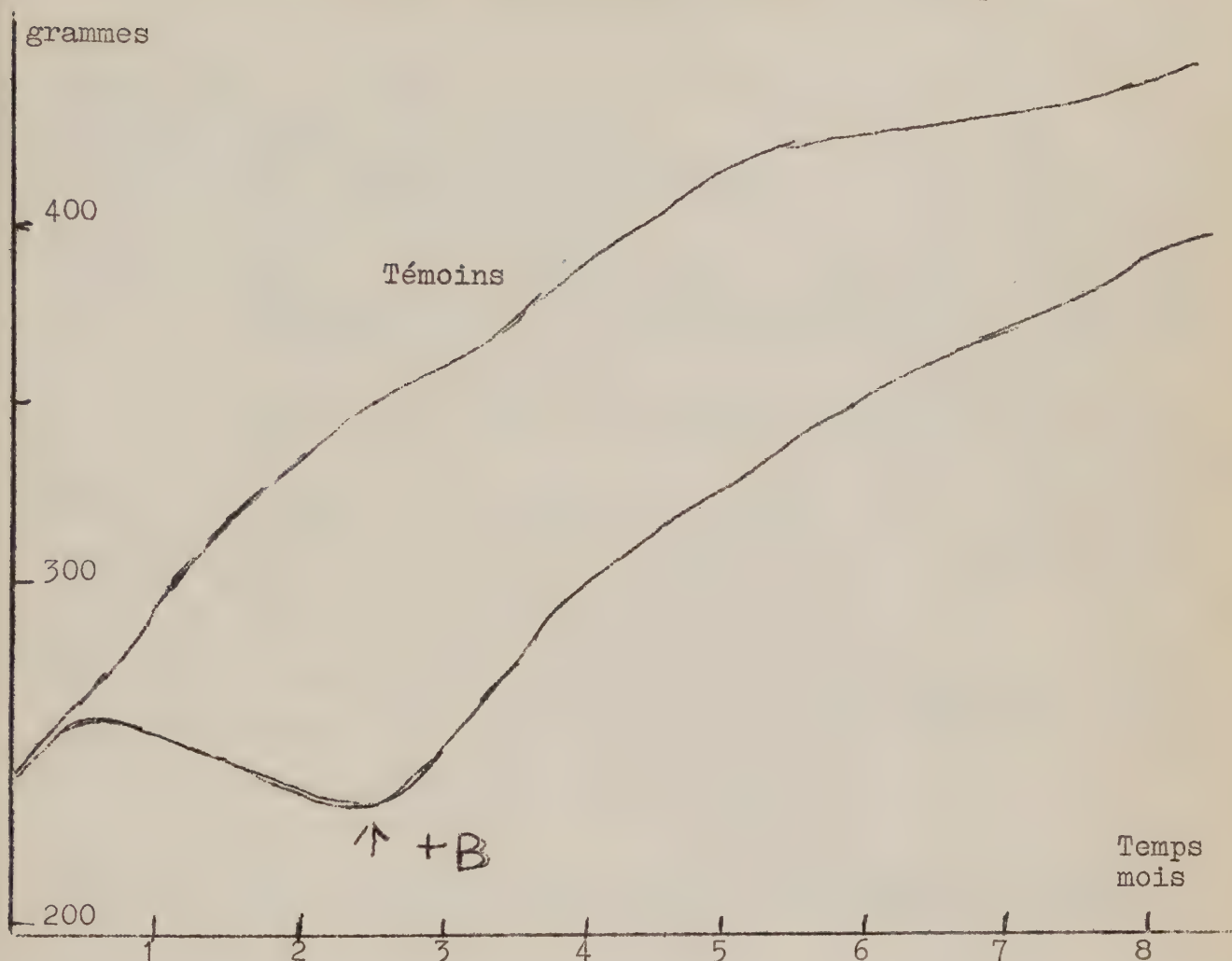
APPENDICE V.

Régime des animaux carencés en vitamines

- farine	60 grammes
- caséine	13 "
- cellulose	10 "
- saindoux	2 "
- huile de maïs	1 "
- vitamines lipo-solubles	
A	250.000 U.I.
K	10 mg
E	40 mg
- mélange salin	
citrate de Na	94 grammes
citrate de K	65 "
sulfate de Mg	12 "
carbonate de Ca	120 "
CO ₃ K	2,5 "
PO ₄ H ₂ K	2,0 "
- vitadone	1 goutte
- méthionine	0,10 g
- lysine	0,15 "
- gélatine	2 "

Pour ce groupe d'animaux, nous avons donné le régime ci-dessus moins les vitamines hydrosolubles du groupe B.

Croissance des animaux témoins et des animaux avant et après l'addition de vitamines du groupe B.



↑ = addition de vitamines du groupe B.

Dessin du catheter vésical utilisé pour recueillir les urines des animaux soumis à une diurèse forcée.



En polyéthylène N° 5
de 11 cm de longueur

Nous avons utilisé 545 animaux pour effectuer ce travail.

E R R A T U M

- Page 2 - Le mot "même" au lieu de mieux
- Page 5 - Contenant 0,1 mg de KCl
- Page 7 - Voir tableau = voir tableau VI
(pour détails voir Tabl. VI) = pour détails voir tab. VI,
- Tableau VI - N = nombre d'animaux
- Page 9 - Ainsi le tabl. I montre que cette valeur diminuant avec l'âge = ajouter = APFELBAUM M., BARON P., BIGOT R. et MEDICI A.
"Variations du potassium échangeable en fonction du poids chez le rat" - C.R. Soc. Biol., 1964, 158 :975
N° 5
- Page 12 - Temps d'équilibration beaucoup plus court = temps d'équilibration beaucoup trop court
- Page 15 - Ainsi, l'expérience de LEMELY-STONE même après le sacrifice = même après le sacrifice
- Page 18 - Dernière ligne : pat contre = par contre
- Page 19 - (APFELBAUM et TREMOLIERES, 1964 = APFELBAUM et TREMOLIERES, 1965)
- Page 25 - (voir annexe 5) = (voir appendice 5)
(voir annexe I) = (voir appendice I)
(voir annexe 6) = (voir appendice 6)
- Page 30 - Jusqu'à 30 min., puis toutes les heures = jusqu'à 30 min., ensuite de 30 à 60 min., puis toutes les heures
- Page 33 - HAHN et EVERY = HAHN et HEVESY
- Page 40 - (voir SALOMON, 1949) = (voir SOLOMON, 1949)
- Page 55 - Dans le titre : SURRENALECTOMIS2 = SURRENALECTOMISE
- Page 64 - (voir bibliographie de HAXE, 1963) = (voir bibliographie de HAHXE, 1963)
- Tableau XII - HAHXE
- INTRODUCTION (TREMOLIERES, 1961) = TREMOLIERES, 1963
- Page 20 - Dernière ligne, après 5 mois = après 7 mois

TABLE des MATIERES

	<u>Pages</u>
INTRODUCTION	1
<u>PREMIERE PARTIE</u>	
<u>Mesure du potassium total échangeable</u>	
Chapitre I : Méthode de mesure	4
Chapitre II : Potassium échangeable du rat en fonction de l'âge et du sexe	9
Chapitre III : Données bibliographiques et leur discussion	11
Chapitre IV : Potassium échangeable et obésité	17
Chapitre V : Potassium échangeable et dénutrition	20
Chapitre VI : Carences vitaminiques	25
<u>DEUXIEME PARTIE</u>	
<u>Cinétique de diffusion du K^{42}</u>	
Chapitre I : Méthodes	23
Chapitre II : Comparaison des cinétiques de l'AS du plasma, urines	31
Chapitre III : Cinétique de l'activité spécifique selon la nature de la perfusion utilisée	37
Chapitre IV : Influence de la surcharge en K sur la cinétique de diffusion du K^{42}	41
Chapitre V : Conclusions	45
<u>TROISIEME PARTIE</u>	
<u>Effets des hormones sur la cinétique de diffusion de K^{42} chez le rat</u>	
Chapitre I : Le diabète alloxanique	46
Chapitre II : Cinétique de diffusion de K^{42} au cours du diabète alloxanique sous l'influen- ce de l'insuline	48
Chapitre III : Données bibliographiques	50

QUATRIEME PARTIE

Effets de la surrénalectomie et de l'injection de la cortisone

Chapitre I : Méthodes	53
Chapitre II : Cinétique de diffusion du K^{42} sous l'influence du mannitol	54
Chapitre III : Effets de l'injection de cortisone sur la cinétique de diffusion du K^{42} chez l'animal surrénalectomisé, soumis à une perfusion de glucose à 50 g/litre	55
Chapitre IV : Données bibliographiques et discussion	57

CINQUIEME PARTIE

Na échangeable chez le rat

Chapitre I : Méthodes	61
Chapitre II : Composition de l'AS du Na urinaire et du Na plasmatique en fonction du temps	62
Chapitre III : Evolution du Na échangeable en fonction du temps	63
Chapitre IV : Bibliographie et discussion	64

CONCLUSION	67
BIBLIOGRAPHIE	70
APPENDICE	79
ERRATUM	84
TABLE des MATIERES	85

